

Die Lymphozytapheresebehandlung
bei Patienten mit chronischer
Polyarthrit

- Einfluß auf klinische
und laborchemische Parameter
sowie auf die Lymphozytenfunktion -

Herbert Kellner

Diss
München
1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554609_0030

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

**Die Lymphozytapheresebehandlung bei Patienten mit
chronischer Polyarthrit**

- Einfluß auf klinische und laborchemische Parameter
sowie auf die Lymphozytenfunktion -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Herbert Kellner

aus
München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Schattenkirchner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Mai 1986

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	7
II. Allgemeiner Teil	8
1. Rheumatische Erkrankungen	8
1.1. Historischer Überblick	8
1.2. Begriffsdefinition und Klassifikation rheumatischer Krankheiten	9
2. Chronische Polyarthrititis	10
2.1. Definition - Vorkommen und Häufigkeit	10
2.2. Ätiologie	11
2.2.1. Genetik	12
2.2.2. Immunantwort	13
2.2.3. Start-Agens	17
2.3. Pathogenese	18
2.4. Pathologie	19
2.5. Klinik	20
2.6. Diagnostik	23
2.7. Diagnose und Differentialdiagnose	25
2.8. Klinischer Verlauf und Prognose	25
2.9. Therapie	26
3. Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie bei der cP	28
3.1. Allgemeine Gesichtspunkte	28
3.2. Ductus-thoracicus-Drainage	29
3.3. Totale Lymphknotenbestrahlung	30
3.4. Apherese	30
4. Ziele der vorliegenden Untersuchung	33

	Seite
III. Spezieller Teil	34
1. Patientengut und Methoden	34
1.1. Patientengut	34
1.1.1. Allgemeines	34
1.1.2. Kriterien zur Patientenauswahl	35
1.1.3. Epidemiologische Daten	37
1.1.4. Charakteristika der Krankheit	38
1.2. Methoden	39
1.2.1. Therapieprotokoll	39
1.2.2. Klinische und laborchemische Verlaufsparemeter	40
1.2.3 Lymphozytapherese	41
1.2.3.1. Allgemeine Gesichtspunkte	41
1.2.3.2. Technische Grundlagen	42
1.2.3.3. Praktische Durchführung	47
1.2.4. Lymphozytenstimulationstests	48
1.2.4.1. Grundlagen	48
1.2.4.2. Gewinnung der Lymphozyten	50
1.2.4.3. Kulturverfahren	52
1.2.4.4. Auswertung	52
1.2.4.5. Verwendete Reagenzien	53
 2. Ergebnisse	 55
2.1. Die Zellausbeute der Lymphozytapherese und ihre Auswirkung auf das Blutbild	55
2.2. Veränderung der klinischen und labor- chemischen Parameter	66
2.2.1. Klinik	66
2.2.2. Labor	73
2.3. Einfluß der Lymphozytapherese auf die Lymphozytenfunktion	78
2.4. Langzeitergebnisse	90

	Seite
IV. Diskussion	96
V. Zusammenfassung	112
VI. Literaturverzeichnis	113

I. Einleitung

Unter den Volkskrankheiten nehmen die rheumatischen Erkrankungen einen wesentlichen Platz ein. Rheuma präsentiert sich in der gesundheits- und sozialpolitischen Diskussion mit verschiedenen Definitionen. Daraus ergeben sich höchst unterschiedliche Zahlen über Häufigkeit und Verteilung der Erkrankungen sowie uneinheitliche Angaben über Kosten und Folgekosten. Aber selbst auf der Basis von minimalen Schätzungen über Ausmaß und Folgen rheumatischer Krankheiten kann man an der Bedeutung für Patienten, Umgebung, Staat und Gesellschaft nicht zweifeln.

In der BRD leiden nach Schätzungen deutscher Rheumaexperten zwischen 5 v.H. (= 3 Millionen) und 33 v.H. (= 20 Millionen) Bundesbürger an rheumatischen Erkrankungen (005,042).

Ständiger Beobachtung und Überwachung bedürfen nach Angaben der deutschen Rheumaliga (071) ca. drei Millionen Patienten. Unter den entzündlichen rheumatischen Krankheiten nimmt die chronische Polyarthrititis mit einer Prävalence von 1-3% (065) den größten Stellenwert ein. Die Ätiologie dieser meist chronisch und progredient verlaufenden Systemerkrankung des Bindegewebes, die sich mit destruierenden Veränderungen an den Gelenken manifestiert und fakultativ verschiedene innere Organe befällt, ist unbekannt. Die Therapie der chronischen Polyarthrititis bereitet in vielen Fällen große Schwierigkeiten. Fehlende kausaltherapeutische Möglichkeiten und oft nur unzureichende Erfolge gängiger Behandlungsmethoden verlangen nach neuen Wegen in der Therapie.

II. Allgemeiner Teil

1. Rheumatische Krankheiten

1.1. Historischer Überblick

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind kein Phänomen der Neuzeit. Bei Säugetieren, die bereits vor über 60 Millionen Jahren gelebt haben, findet man Hinweise auf chronische Arthritiden und Osteoarthritis (002,052). Auch einige der ältesten Vertreter der Menschheit (vor ca. 500.000 Jahren) weisen deutliche Spuren von Arthritis auf (002).

Der ägyptischen Medizin im Altertum waren rheumatische Erkrankungen ebenfalls bekannt (002). Im Ebers Papyrus (ca.1500 v.Chr.) werden pathologische Zustände, wie z.B. der Rheumatismus, beschrieben, welche man auch bei Untersuchungen an Mumien nachweisen konnte. In hippokratischen Schriften (ca. 400 v.Chr.) stößt man gleichfalls auf Quellen. Im antiken Griechenland waren die Krankheiten Nr.1 (Gelenkrheumatismus) und Nr. 3 (Gicht) alt bekannt und unter dem Namen Arthritis respektive Podagra beschrieben (052).

Aretäus (um 75 v.Chr.) beschrieb einen Krankheitsverlauf im Sinne einer chronischen Polyarthritits (091). Im zweiten Jahrhundert nach Christus unterschied Galen in seiner humeropathologischen Betrachtungsweise prinzipiell nicht mehr zwischen verschiedenen Gelenkerkrankungen. Auf ihn geht die Beschreibung der Gichttophi zurück (091). Im Mittelalter wurden alle rheumatischen Erkrankungen unter dem Ausdruck Gicht subsumiert (052). Guillaume de Baillou (1538 - 1616) differenziert in seinem 1642 erschienenen Werk "Liber de Rheumatismo" zwischen dem Krankheitsbild der Gicht und dem des Gelenkrheumatismus (029). Auf Thomas Sydenham (1624 - 1689) geht die Beschreibung "des akuten

Rheumatismus" (= rheumatisches Fieber) und der Chorea minor zurück sowie die eindeutige Abgrenzung der Gicht als eigenständige Erkrankung (091,029).

Eine weitere Aufgliederung der rheumatischen Erkrankungen erfolgte im 18.Jht. durch William Curren (1712 - 1790). Er trennte den Gelenkrheumatismus vom Muskelrheumatismus und differenzierte akuten vom chronischen Rheumatismus.

Schließlich war es 1858 Sir Alfred Garrod, der den Namen rheumatoide Arthritis prägte und dieses Krankheitsbild von der Gicht und dem akuten rheumatischen Fieber abgrenzte.

1.2. Begriffsdefinition und Klassifikation rheumatischer Krankheiten

Der Begriff "Rheumatismus" (Kurzform:Rheuma) stammt aus dem Altgriechischen und bedeutet "das Fließende".

Die Beobachtung der alten Griechen, daß die Erkrankung im Körper umherwandert und abwechselnd verschiedene Gelenke befallen kann, trifft auch für einen Teil der heute bekannten Rheumaformen zu. Die Weltgesundheitsbehörde WHO definierte 1978 rheumatische Krankheiten als "Erkrankung des Bindegewebes und schmerzhaftes Störungen des Bewegungsapparates, die sämtlich potentiell zur Ausbildung chronischer Symptome führen können" (065).

Art und Ausmaß rheumatischer Affektionen können sehr unterschiedlich sein. Angesichts dieser vielfältigen Erkrankungsformen ist es notwendig bestimmte Krankheitsbilder in Gruppen einzuteilen (067):

- a) entzündliche rheumatische Erkrankungen
- b) degenerative rheumatische Erkrankungen
- c) extraartikulärer Rheumatismus
- d) pararheumatische Erkrankungen

Eine Klassifikation nach ätiologischen Gesichtspunkten erscheint bei der Unkenntnis über die Krankheitsursachen nicht sinnvoll. Eine Unterteilung des rheumatischen Formen-

kreises in einzelne Krankheitsentitäten muß sich daher sehr stark an dem klinischen Erscheinungsbild der rheumatischen Erkrankungen orientieren, um in der Differentialdiagnose hilfreich zu sein (Tab.1.).

Tab.1.: Einteilung rheumatischer Erkrankungen

Entzündliche Rheumaformen:

- Rheumatisches Fieber
- Chronische Polyarthrititis
- seronegative Spondarthritiden
- Kollagenosen
- juvenile chronische Arthritis
- Weichteilrheumatismus
- Arthritis urica
- Arthritiden bei Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, M.Wilson)

Degenerative Rheumaformen:

- Arthrosis deformans

2. Chronische Polyarthrititis ¹

2.1. Definition - Vorkommen und Häufigkeit

Die chronische Polyarthrititis (cP) ist definiert als eine entzündliche, nicht infektiöse Systemerkrankung der mesodermalen Gewebe mit vorwiegender Manifestation am Bewegungsapparat - vor allem der Hände und Füße (103). Für Aussagen über Vorkommen und Häufigkeit der cP sind verlässliche diagnostische Kriterien notwendig. Die American Rheumatism Association (ARA) definierte 11 Kriterien, an denen die Wahrscheinlichkeit der Diagnose cP gemessen werden kann (110).

¹Synonyma: Primär-chronische Polyarthrititis (p.c.P.),
rheumatoide Arthritis, chronisch entzündlicher
Gelenkrheumatismus;

- | | |
|----------------------|------------------------------|
| - klassische cP | - 7 Kriterien sind notwendig |
| - sichere cP | - 5 " |
| - wahrscheinliche cP | - 3 " |

Darüber hinaus finden die "New York Criteria for the Diagnosis of RA" Anwendung (011).

Abhängig von den für die Diagnose verwendeten Kriterien liegt die Prävalence der cP für Frauen zwischen 0,5 und 3,8 Prozent, für Männer zwischen 0,15 und 1,3 Prozent (053,015). Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. 70% der Erkrankungen liegen zwischen dem dritten und siebten Lebensjahrzehnt, mit einem Gipfel in der 4. Lebensdekade. Frauen erkranken dreimal häufiger als Männer. Dieser Unterschied gleicht sich mit zunehmendem Alter aus. Vorsichtige Schätzungen für 1984 sprechen von 100.000 - 200.000 Neuerkrankungen an cP in den USA (064). Die cP ist weltweit verbreitet und weist unabhängig von Rasse und Klima überall die gleiche Prävalence auf.

2.2. Ätiologie

Trotz intensiver Forschungsbemühungen auf dem Gebiet der Rheumatologie ist die Ätiologie der cP bis zum heutigen Tag unbekannt. Viele Hinweise sprechen dafür, daß Veränderungen im Immunsystem des Körpers dabei eine wesentliche Rolle spielen (013). Immunologische Faktoren scheinen bei der Initiierung und Perpetuierung der Erkrankung maßgeblich beteiligt zu sein (153).

Gegenwärtig geht man davon aus, daß drei Voraussetzungen für das Zustandekommen einer cP von Bedeutung sind (087):

- a) eine genetische Prädisposition des Organismus (013,133)
- b) eine krankhafte Immunantwort des Körpers
- c) ein möglicherweise infektiöses Agens als Startermechanismus

2.2.1. Genetik

Wie bei vielen Erkrankungen unklarer Ätiologie, stellt sich auch bei der cP die Frage nach der genetischen Prädisposition.

Durch epidemiologische Studien sowie Familien- und Zwillingsuntersuchungen konnte eine familiäre Häufung von Fällen mit cP nachgewiesen werden (023,084). Nahe Blutsverwandte von Patienten mit cP weisen ein vierfach höheres Risiko auf als Patienten ohne familiäre Belastung (064).

Durch genetische Analysen des Histokompatibilitäts- (HLA) Komplexes (= eine Chromosomenregion auf dem kurzen Arm des menschlichen Chromosoms 6) konnten signifikante Assoziationen von HLA-Antigenen und Krankheitshäufigkeit festgestellt werden. Dieser Chromosomenabschnitt spielt eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Immunantwort.

70% der Patienten mit klassischer bzw. sicherer cP sind Träger des Erbmerkmals HLA-Drw 4, welches auch in der Normalpopulation mit einer Häufigkeit von 28% gefunden wird (132).

Patienten mit cP, die einen positiven Rheumafaktor aufweisen und zusätzlich Träger des Merkmals sind, haben in der Regel eine schlechtere Prognose (108). Für Pathogenese und Verlauf der cP scheinen genetische Faktoren ebenfalls eine Rolle zu spielen. Ein klarer Erbmodus konnte aber bis heute nicht definiert werden. Studien an monozygoten Zwillingen zeigten in der überwiegenden Anzahl der Fälle eine Diskordanz in Bezug auf die cP (093).

Diese Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß nicht nur genetische Faktoren sondern auch Umwelteinflüsse für die Entstehung einer cP verantwortlich sind (085).

2.2.2 Immunantwort

Im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens bei der cP stehen die Gelenke. Für die Entstehung und den Ablauf der Erkrankung scheinen jedoch Veränderungen im Immunsystem verantwortlich zu sein (033,167,122).

Die Beurteilung dieser pathologischen Befunde setzt allgemeine Kenntnisse über das Abwehrsystem des Menschen voraus. Grundsätzlich sind beim Menschen zwei verschiedene immunologische Abwehrmechanismen bekannt (106):

- a) humorale Immunität (Sekretion spezifischer Antikörper)
- b) zellvermittelte Immunität (Lymphozyten)

Beide Komponenten wirken zusammen, beeinflussen sich gegenseitig auf komplexe Art, und regulieren so das immunologische Gleichgewicht (Abb.1).

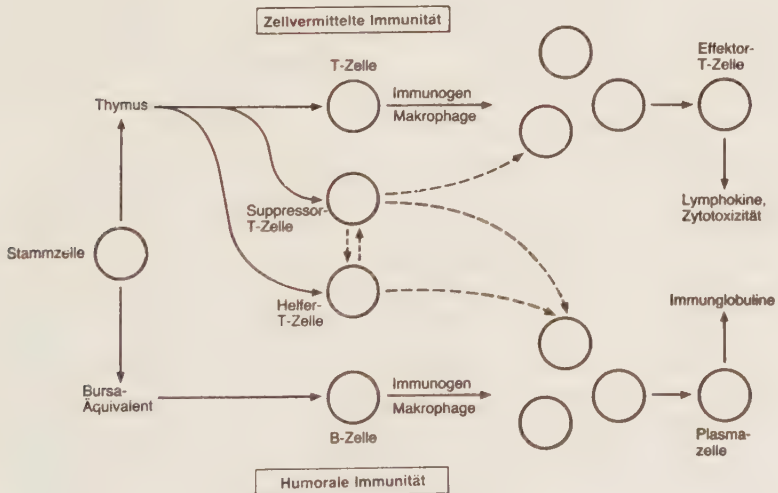


Abb.1: Schema der Entwicklung von Immunzellen und ihrer Funktion bei der Immunantwort (modif. nach Siegenthaler)

Die Regulation der Immunantwort wird durch drei verschiedene Zelltypen vorgenommen: T-Lymphozyten (Subtypen), B-Lymphozyten und Makrophagen. Patienten mit cP weisen sowohl Veränderungen der humoralen als auch der zellulären Immunität auf (167).

Humorale Immunität:

Seit langem ist der Nachweis von Rheumafaktoren (RF) im Blut als auch im Gelenkpunktat ein wichtiges diagnostisches Kriterium für die Diagnose einer cP (111). RF sind Autoantikörper, die mit antigenen Bindungsstellen am Fc-Fragment des Gammaglobulin-G (IgG) Moleküls reagieren (006). Diese Antikörper sind heterogen und können sowohl dem IgG, IgM als auch IgA-Typ zugerechnet werden.

Immunhistologische Untersuchungen konnten nachweisen, daß RF (vor allem vom IgG-Typ) von in der Synovialmembran vermehrt vorkommenden B-Lymphozyten bzw. Plasmazellen produziert werden (092). Diese RF werden in die Gelenkflüssigkeit freigesetzt. In der Synovia vorhandene Immunglobuline bilden zusammen mit den sezernierten RF Immunkomplexe. Polyklonaler IgM-RF (150) und in erster Linie die gebildeten Immunkomplexe sind in der Lage eine Aktivierung des Komplementsystems auszulösen. Dies scheint am Beginn der synovitischen Entzündung zu stehen. Die Bedeutung der freien, aber auch der in Immunkomplexen gebundenen RF für die Pathogenese der cP scheint ihr Vorkommen in den Zellen der Synovialmembran, der Synovia (068) als auch in extraartikulären Geweben, z.B. in Lungengewebe (034) zu unterstreichen. Außerdem kann die Injektion von RF-haltigen Immunkomplexen, nicht hingegen die Verabreichung von normalen Immunglobulinen in das Gelenk eine entzündliche Reaktion hervorrufen (104). Pathogenetisch scheint die Bildung von für die Komplementaktivierung ausreichend großen Immunkomplexen durch RF ausschlaggebend zu sein. Eine alleinige krankheitsinduzierende und -perpetuierende Rolle der RF konnte bis heute nicht nachgewiesen werden und erscheint auch in Anbetracht

der vielen RF-negativen Patienten mit cP (15%) als unwahrscheinlich. Darüber hinaus kann mit ansteigendem Lebensalter bei einer zunehmenden Anzahl von gesunden Menschen ein RF nachgewiesen werden.

Auch können Patienten mit angeborener Agammaglobulinämie, die durch das Fehlen von B-Lymphozyten nicht in der Lage sind Immunglobuline und somit RF zu produzieren, an cP erkranken (055).

Bei einer Reihe von anderen Krankheiten kann ebenfalls der RF im Blut nachgewiesen werden (Tab.2).

Tab.2: Vorkommen und Häufigkeit des Rheumafaktors

Chronische Polyarthrititis	75 - 85%
Juvenile chron.(Poly-) Arthritis	10 - 15%
Lupus erythematodes	35%
Panarteriitis nodosa	30%
Sklerodermie	35%
Leberzirrhose	10%
Diabetes mellitus	10%
Gesunde	3 (-20%)

Zelluläre Immunität:

Veränderungen der zellulären Immunität spielen bei der cP eine entscheidende Rolle. Im frisch entzündeten Gelenk findet man eine Vielzahl von Zellen, die für den Entzündungsprozeß von Bedeutung sind. Zu nennen sind vor allem Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen.

Die entzündete Synovialmembran zeigt vorwiegend lymphozytäre Infiltrate, die Ähnlichkeiten mit einem "aktivierten lymphatischen Organ" aufweisen (051,075). Diese Lymphozyten produzieren Immunglobuline (B-Lymphozyten) und Lymphokine (T-Lymphozyten). Überwiegend T-Lymphozyten sind nach immunhistologischen Untersuchungen für die Synovialisinfiltrate

verantwortlich (019,166).

Die Differenzierung der Subtypen der T-Lymphozyten erbrachte Verschiebungen im Verhältnis der Untergruppen zueinander. Patienten mit cP weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zwar keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtzahl der Lymphozyten im peripheren Blut auf. Das Verhältnis von T-Helferzellen (Okt 4): T-Suppressorzellen (Okt 8) ist aber aufgrund einer erniedrigten Suppressorzellzahl häufig zugunsten der Helferzellen verschoben (101,151). In der Gelenkflüssigkeit findet man dagegen ein verkleinertes T-Helferzellen : T-Suppressorzellen Verhältnis; dabei sind die Suppressorzellen deutlich vermehrt (040).

I-a Antigenpositive Lymphozyten (I-a Antigen: Hinweis auf T-Zellaktivierung) kommen in der Synovia und im Blut erkrankter Patienten signifikant häufiger vor als bei Kontrollgruppen (047). Diese aktivierten T-Lymphozyten synthetisieren eine große Menge an sogenannten Lymphokinen, die als lösliche Mediatoren im Gelenk entzündliche Veränderungen hervorrufen können (155):

- a) Steigerung der Gefäßpermeabilität
- b) Chemotaxis von Granulozyten und Monozyten
- c) Aktivierung von Monozyten-Makrophagen, Osteoklasten und Synovialzellen
- d) mitogene Eigenschaften

Erfolge bei therapeutischen Verfahren, die lymphozytenvermindernd wirken, unterstreichen die Rolle dieser Zellen bei der cP.

Ductus-thoracicus-Drainage Behandlung und Ganzkörperbestrahlung konnten zumindest vorübergehend die Krankheitsaktivität deutlich zurückdrängen. (s.u.).

2.2.3. Start-Agens

Eine weitere wichtige Aufgabe scheint die Suche nach einem ätiologisch verantwortlichen (z.B. infektiösen) Agens zu sein. Bekannt ist die Tatsache, daß sowohl Bakterien, Viren als auch andere Mikroorganismen in der Lage sind, Arthritiden hervorzurufen.

Gastrointestinale bakt. Infektionen mit Salmonellen, Shigellen oder Yersinien können mit reaktiven Gelenkentzündungen einhergehen (026,123). Eine entzündliche Gelenksbeteiligung bei Virushepatitis oder Rötelninfektion kann als ein weiterer Hinweis auf eine infektiöse Ätiologie bei rheumatischen Erkrankungen angesehen werden (003,097). Bei der cP steht der Nachweis eines Erregers als Krankheitsursache noch aus. Bis vor nicht all zu langer Zeit wurden die Streptokokken irrtümlich als Krankheitsursache betrachtet (056).

Neuere Untersuchungen diskutieren die Rolle von Bakterien, Pilzen und Viren als Krankheitsursache der cP. So konnte nachgewiesen werden, daß atypische Clostridien im Stuhl von Patienten mit cP in 67% vorkommen, verglichen mit einer Prozentzahl von 0,9% in der Normalpopulation (089).

An Schweinen konnte im Tierversuch gezeigt werden, daß eine Überwucherung der Darmflora mit Clostridium perfringens zu einer Arthritis führen kann (088). Mikrobiologische Untersuchungen an Synovialmembran und Synovia bei cP erbrachten den gehäuften Nachweis von diphteroiden Stäbchen (135). Ob dieser Erreger ätiologisch im Sinne einer Infektion eine Rolle spielt, oder nur die Immunreaktion des Körpers verändert, sei dahingestellt.

Besonderes Augenmerk erfordern die Mykoplasmen. Bisher gelang es einige Male (aber nicht regelmäßig), Mykoplasmen aus Gelenksinnenhaut und -flüssigkeit zu isolieren (025,138). Mykoplasmen sind in der Lage durch Absorption von Oberflächenantigenen der Zellen des Wirtsorganismus

das Immunsystem des Körpers zu umgehen und chronisch zu persistieren. Dies könnte die "self-perpetuation" der cP miterklären.

Kontrovers wird zur Zeit auch der Gedanke einer Virusinfektion als Ursache einer cP diskutiert. Von speziellem Interesse sind dabei die Epstein-Barr Viren (EBV) (066). Seroepidemiologische Untersuchungen konnten zwar keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit und der Titerhöhe von EBV-Antigenen zwischen cP-Patienten und Kontrollgruppen feststellen, dennoch könnten den EBV bei Patienten mit entsprechender genetischer Prädisposition eine krankheitsperpetuierende oder -induzierende Rolle zukommen (035). EBV sind in der Lage, das Immunsystem zu verändern und z.B. lymphozytäre Zellproliferationen hervorzurufen, B-Zellen zu aktivieren oder die Sekretion an Immunglobulinen zu erhöhen. Dies könnte auch die Ursache für die veränderte Immunantwort bei der cP sein (s.o.).

Auch Tiermodelle konnten bis heute nicht überzeugend die Ätiologie der cP aufzeigen. Versuche mit Mykoplasmen (112), Erysipelothrix (Schwein) (038), Freund's Adjuvants (Ratten) (099) oder Zellwandantigenen (Ratten) (030) konnten akute oder chronische Gelenkentzündungen hervorrufen.

Eine Übertragung der Ergebnisse der Tierversuche auf das Krankheitsbild der cP beim Menschen erscheint jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich.

2.3. Pathogenese

Die durch einen unbekannten antigenen Stimulus eingeleitete Antikörperbildung führt intraartikulär zu einer großen Anzahl von Immunkomplexen. Diese Immunkomplexe aktivieren das Gerinnungssystem; dies hat eine Ausfällung von Fibrin zur Folge. Gleichzeitig wird das fibrinolytische System in Gang gebracht. Freisetzung von Kininen (phlogistisch

wirksame Peptide) und Aktivierung des Komplementsystems stehen ebenfalls am Beginn der Gelenksentzündung bei der cP.

Neutrophile Granulozyten wandern aufgrund der gesteigerten Gefäßpermeabilität und chemotaktischer Stoffe der Immunkomplexe bzw. der freigesetzten Lymphokine in das Gelenk ein. Durch Phagozytose der Immunkomplexe kommt es zu einer Freisetzung von lysosomalen Enzymen (neutrale Proteasen, Kathepsin, Kollagenasen), die zu den typischen Gelenkveränderungen der cP führen (063).

Radikale Sauerstoffionen, die ebenfalls bei der Phagozytose freigesetzt werden, führen durch Zerstörung von Zellmembranen zum Zelltod. Makrophagen setzen Enzyme frei, die zum Abbau von Gelenkstrukturen führen. So spaltet die Kollagenase Kollagen und macht diese damit für neutrale Proteasen angreifbar. Die Zerstörung am gelenknahen Knochen werden durch aktivierte Osteoklasten hervorgerufen. Prostaglandine, die von den Synovialdeckzellen produziert werden, können wahrscheinlich Osteoklasten aktivieren und somit die Knochenresorption verursachen (069).

Die Progredienz der Gelenkzerstörung scheint dabei nicht von der Quantität der Immunkomplexe abzuhängen.

2.4 Pathologie

Die Grundlage der cP bildet eine unspezifische Synovitis. Abhängig von Entzündungsstadium und -verlauf treten exsudative, infiltrative oder proliferative Vorgänge in den Vordergrund (115). Das frisch entzündete Gelenk zeichnet sich histologisch durch Hyperämie, Ödem, Durchsetzung der Synovialmembran mit Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen aus. Die Synovia zeigt eine Anreicherung von Granulozyten und Fibrin. Die durch die freigesetzten Enzyme hervorgerufenen typischen Knorpel- und Knochenläsionen (Erosionen, Usuren, Osteolysen) zeigen sich meist zuerst

am Gelenkrand (= Übergang Gelenkknorpel - Ansatz der Gelenkkapsel am Knochen). Im weiteren Verlauf entstehen durch wohl insuffiziente Abräumungsvorgänge Fibrinniederschläge auf dem Gelenkknorpel und der Oberfläche des Stratum synoviale. Einsprossendes Granulationsgewebe in Form des sogenannten Pannus führt zur Organisation von Gelenkanteilen. Granulationsgewebe und entzündliches Stratum synoviale können durch fibröse Verwachsungen und Knochenneubildungen in Spätstadien schließlich zur Gelenksankylosierung führen. Der entzündliche Prozeß betrifft auch die Gelenkkapsel und Ligamente (Tendosynovitis, Tendinitis, Sehnenrupturen). Die Kombination von Gelenkzerstörung, Verlust der Stützstrukturen, Muskelatrophie und Imbalanz der Muskelgruppen führt zur typischen Gelenkinstabilität und Subluxationen (050). Die bei der cP charakteristisch vorkommenden subkutanen Rheumaknoten zeigen einen granulomähnlichen Aufbau (121). Im Zentrum des Knotens findet sich eine fibrinoide Nekrosezone, die radiär von vorwiegend Histiozyten sowie Fibroblasten und Riesenzellen umgeben wird. Bezüglich der Lokalisation zeigen Rheumaknoten eine große Varianz; sie kommen nicht selten auch in inneren Organen (z.B.Lunge, Pleura, Myokard) vor. Weitere pathologisch-anatomische Veränderungen im Rahmen einer cP stellen die Vaskulitis, die Myositis (mit lymphozytärer Infiltration der Skelettmuskulatur) sowie selten eine generalisierte Lymphadenopathie mit möglicher Splenomegalie dar.

2.5. Klinik

Bei 55-70% der Patienten beginnt die Erkrankung schleichend. Ein Krankheitsbeginn im Winterhalbjahr (Oktober-März) ist dabei doppelt so häufig als im Sommer (072). Prodromalsymptome in Form rascher Ermüdbarkeit, Anorexie, Gewichtsverlust und subfebrilen Temperaturen sowie Muskel- und Knochenschmerzen finden sich bei der überwiegenden Mehrzahl

der Patienten. Charakteristische Frühsymptome der cP sind die morgendliche Steifigkeit besonders der Finger, teigige Schwellungen und Überwärmung von Gelenken und Schmerzen beim Zusammendrücken der Finger-bzw. Zehengrundgelenke (positives Gänsslensches Zeichen). Kalte Akren, vermehrte Schweißneigung (vorallem im Bereich der Hände), raynaud-artige Zustände und Parästhesien im Bereich der Finger gehören ebenfalls zum Beschwerdekomples der frühen cP. Obwohl jedes Gelenk befallen sein kann, sind am häufigsten Metakarpophalangealgelenke, die proximalen Interphalangealgelenke und das Handgelenk betroffen (045). Der Gelenkbefall ist im Gegensatz zu anderen rheumatischen Erkrankungen (z.B. rheumatisches Fieber, M.Reiter etc.) in der Regel symmetrisch. Asymmetrische Verteilungsmuster zu Beginn der Krankheit und auch in deren Verlauf treten auf, gehören aber eher zur Ausnahme. Bei Fortschreiten der Krankheit werden von peripher nach zentral auch mittlere und große Gelenke befallen. Neben den genannten Gelenken werden häufig auch Metatarsophalangealgelenke, Knie-, Sprunggelenke, Ellenbogen-, Schultergelenke, seltener Hüftgelenke und die Halswirbelsäule betroffen.

Eine Beteiligung der Atlantoaxialgelenke kann durch Subluxation und die damit verbundene Kompression des Rückenmarks durch den Dens axis zu gefährlichen, eventuell tödlichen Komplikationen führen.

Seltener kommen Hals- und Ohrenschmerzen durch Beteiligung der Temporomandibulargelenke sowie Heiserkeit durch Befall der Cricoarytenoidgelenke vor. Die beteiligten Gelenke weisen schon frühzeitig Bewegungseinschränkungen auf. Verminderte Extension, Beugekontrakturen und in der Spätphase fibröse oder knöcherne Ankylosen werden nicht selten beobachtet.

Häufig beschriebene Gelenkdeformitäten an den Händen sind das Schwanenhals- und Knopflochphänomen, ulnare Deviation der Finger im Metocarpophalangealgelenk sowie der schnel-

lende Finger. An der unteren Extremität finden sich Hammerzehen und Beugekontrakturen in Knie und Hüftgelenk. Tendosynovitiden rufen Kompressionserscheinungen am N. medianus (CTS), N. ulnaris (SUS), N. peroneus und am N. tarsalis (TTS) hervor, die mit motorischen und sensorischen Einschränkungen verbunden sein können.

An den betroffenen Gelenken fällt schon sehr bald eine paraartikuläre Muskelatrophie auf. Die Synovitis des Kniegelenks kann durch Herniation oder Ruptur der Synovialmembran zu einer Bakerzyste führen, die als popliteale Schwellung imponiert (DD. Phlebothrombose) (057).

Das Ausmaß der extraartikulären Manifestation der cP hängt in sehr starkem Maße von Dauer und Schwere der Erkrankung ab (070). Rheumaknoten treten bei 20% der Fälle auf. Sie sind meist an der Streckseite des Ellenbogens subkutan lokalisiert. Man kann sie jedoch auch als viszerale Rheumaknoten in parenchymatösen Organen finden. Diese nicht schmerzhaften Knoten gehen gewöhnlicherweise mit einer erhöhten Aktivität der Erkrankung einher (102); es finden sich ausgeprägtere Knochenbeteiligungen und häufiger Organmanifestationen. Vasopathien im Sinne einer "rheumatischen Vaskulitis" führen zu Infarzierungen im Bereich der Fingerkuppe, Ulcerationen und Gangrän am Unterschenkel sowie gelegentlich zu Akroosteolysen. Eine Beteiligung d. Vasa nervorum kann eine sensorische bzw. motorische Neuropathie hervorrufen. Seltener muß auch an eine Vaskulitis der hirnversorgenden, viszeralen und herzversorgenden Gefäße gedacht werden. Beteiligungen des Auges sind einer Untersuchung direkt zugänglich. Eine Keratokonjunktivitis (15% der Fälle), die häufig im Rahmen eines Sjögren-Syndroms auftritt, Skleritis, Episkleritis und selten eine Uveitis können beobachtet werden.

Als parenchymatöses Organ kann die Lunge gelegentlich mitbetroffen sein. Dies kann sich als Pleuritis mit Pleuraerguß, interstitielle Fibrose, rheumatoide Pneumonitis und

in Form von einzelnen oder multiplen Knoten im Lungenparenchym manifestieren.

Im Gegensatz zum rheumatischen Fieber ist die Herzeteiligung bei der cP eher symptomarm. Pathogenetisch verantwortlich für die cardialen Veränderungen sind eine Vaskulitis und / oder rheumatoide Granulome. Am häufigsten findet sich eine Perikarditis mit meist geringem Perikarderguß. Diese kann einhergehen mit einer Myokarditis und eventuell einer Endokarditis. Granulome im Reizleitungssystem und an der Aortenklappe sowie eine Koronargefäßentzündung sind für seltene kardiale Komplikationen verantwortlich.

2.6. Diagnostik

Einzelne Labor-oder Röntgenbefunde für sich sind im Hinblick auf die Diagnose einer cP nicht aussagekräftig. Klinik, Labor-und Röntgenergebnisse erlauben erst in Synopse den Ausschluß bzw. die Diagnose einer cP.

Labor: Die Krankheitstypischen, aber nicht pathognomischen Rheumafaktoren vom IgM-Typ werden durch den Latex-bzw. Waaler-Rose-Test bestimmt. Falsch-negative Ergebnisse im Frühstadium der Erkrankung und falsch-positive im Rahmen anderer Erkrankungen (z.B. chronische Infekte) müssen dabei berücksichtigt werden. Veränderungen immunologischer Parameter (z.B. antinukleäre Antikörper in 20-60% der Fälle, zirkulierende Antikörper) kommen bei progredienten Fällen vor und sind für die Abgrenzung zu anderen rheumatischen Affektionen (Kollagenosen) wichtig.

Die Krankheitsaktivität kann mit Hilfe der BKS, des C-reaktiven Proteins, des Haptoglobins und des sauren α_1 -Proteins bestimmt werden (004).

Die Serumelektrophorese weist in akuten Phasen eine Erhöhung der α_2 -Globuline, bei chronischen Verläufen erhöhte Gammaglobuline auf (095).

Die Immunelektrophorese kann erhöhte IgG, IgM, IgA-Spiegel zeigen. Im Blutbild fällt im akuten Stadium eine normozytäre, normo-oder hypochrome Anämie auf. Leukozyten und Thrombozyten gehören ebenfalls zum Bild einer floriden cP. Erniedrigtes Serumeisen, bei erhöhtem Transferrin und ein Anstieg des Serumkupferspiegels werden meist ebenfalls beobachtet.

Die synoviale Flüssigkeit ist aufgrund eines erhöhten Zellgehalts (10.000-50.000/mm³) meist trüb. Im Differentialausstrich überwiegen die Granulozyten gegenüber den Lymphozyten. Durch Immunvorgänge ist der Komplementspiegel (C₃, C₄) in der Synovia vermindert (116). Die bei stark entzündeten Gelenken herabgesetzte Viskosität des Punktes ist Folge des veränderten Proteoglykangehaltes, der im sauren Milieu zur Gerinnselbildung führt (Ropes-Test). Enzyme im Punktat (saure Phosphatase, LDH u.a.) geben Auskunft über das Ausmaß der Gelenkentzündung.

Röntgen: Im Frühstadium der cP findet man radiologisch meist nur eine Weichteilschwellung. Bei zunehmender Krankheitsdauer kommt es im Bereich entzündeter Gelenke zur paraartikulären Osteoporose. Knorpelschäden führen zu röntgenologisch nachweisbaren Gelenksverschmälerungen. Knöcherne Erosion im Sinne von Zysten und typischerweise Usuren finden sich häufig bereits frühzeitig am Proc. styloideus radii und ulnae sowie an den kleinen Fingergelenken. In Spätstadien stehen die Folgen der Gelenkzerstörung auch radiologisch im Vordergrund (Dislokationen, Osteolysen, Ankylosen). Verdacht auf atlanto-axiale Dislokation, sonstige Beteiligung der Wirbelsäule und Organmanifestationen sollten Anlaß zur Ausweitung der Röntgendiagnostik sein. Eine Einteilung radiologischer Veränderungen in verschiedene Schweregrade erfolgt durch die Einteilung nach Steinbrocker (134).

2.7. Diagnose und Differentialdiagnose

Aufgrund des oft schleichenden Beginns der Erkrankung mit gelegentlich atypischen Symptomen ist die Diagnose der cP in der Frühphase der Erkrankung oft schwierig. Von der American Rheumatism Association (ARA) wurden Kriterien zur Diagnosefindung erarbeitet (s.o.). Die "New York Criteria for the Diagnosis of RA" und die Steinbrocker-Klassifikation können zur Erstellung einer Diagnose ebenfalls hilfreich sein. Der weitere Krankheitsverlauf und der Ausschluß anderer möglicher Erkrankungen mit Gelenkbeteiligung erleichtern oft die endgültige Diagnosefindung.

2.8. Klinischer Verlauf und Prognose

Der nicht vorhersehbare Verlauf der cP ist sehr variabel und gekennzeichnet von Remissionen und akuten Exazerbationen. Er kann kontinuierlich progredient sein oder in Schüben ablaufen. Spontane Vollremissionen, vor allem in der Frühphase der Erkrankung, können immer wieder beobachtet werden (137). Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit cP ist der Verlauf eher milde. Das Krankheitsbild ist bei ihnen durch intermittierenden Verlauf, Remissionen und langsame Progredienz gekennzeichnet (129). 10% der Patienten zeigen eine progressive, destruktive Erkrankung, die früher oder später zur Vollinvalidität führt. Bei dem größten Teil dieser Gruppe kann die Krankheit durch aggressive Therapie aufgehalten werden. Ca.3% sprechen auf keinerlei Therapie an. Ausgeprägte extraartikuläre Manifestation (inklusive Rheumaknoten) und das Auftreten einer Amyloidose müssen als prognostisch ungünstig angesehen werden. Im Gegensatz zur hohen Morbidität ist die Mortalität der cP sehr niedrig. Artikuläre und extraartikuläre Komplikationen können für den Tod verantwortlich sein (Tab.3).

Tab.3: Mögliche Todesursachen bei der cP

Artikuläre Ursachen:

- Atlantoaxiale Dislokation
- Synovitis der Cricoarytenoidgelenke
- Sepsis durch entzündete Gelenke

Extraartikuläre Ursachen:

- cardiopulmonale Komplikationen
- diffuse Vaskulitis
- Amyloidose
- Sjögren-Syndrom
- Felty-Syndrom

2.9. Therapie

Da es sich bei der cP in der Regel um eine chronische, lebenslängliche Erkrankung handelt, sollte die meist sehr nebenwirkungsreiche Therapie auf einer gesicherten Diagnose beruhen und nicht leichtfertig oder ungezielt genandhabt werden (090). Eine kausale Therapie der cP ist bis heute nicht möglich. Ziel der Therapie ist es, die Gelenkentzündung zu bekämpfen, Schmerzen zu lindern, Gelenkfunktionen zu erhalten und Gelenkdeformitäten zu verhindern. Die medikamentöse Therapie steht dabei an erster Stelle. Ergänzt wird sie durch physikalische Therapieverfahren, konservativ-orthopädische sowie gegebenenfalls chirurgische Maßnahmen.

Man unterscheidet zwei Gruppen von Medikamenten (082):

a) Symptomatika:

Symptomatisch wirksame Antirheumatika werden in allen Fällen eingesetzt, in denen zur Linderung bzw. Beseitigung der Schmerzen, zur Hemmung der Entzündung und Verbesserung

der Funktion medikamentöse Maßnahmen unerlässlich sind. Sie können auch den Zeitraum bis zum Wirkungseintritt der Basistherapeutika überbrücken. Zu dieser Gruppe gehören:

- 1) nichtsteroidale Antirheumatika
- 2) Kortikosteroide (lokal - systemisch)
- 3) Additiva (Analgetika, Psychopharmaka etc.)

b) Basistherapeutika:

Basistherapeutika können durch Eingriff in die Pathogenese der cP den Krankheitsprozeß aufhalten oder zumindest abschwächen. Der Einfluß dieser Medikamente auf Krankheitsbild und Verlauf der cP hängt wesentlich vom Therapiebeginn in der Frühphase der Erkrankung ab. Entzündungsprozesse können beeinflusst werden, eingetretene Gelenkschäden sind hingegen irreparabel. Dieser Gruppe gehören folgende Medikamente an:

- 1) Antimalariamittel
- 2) Goldverbindungen (oral - parenteral)
- 3) D-Penicillamin
- 4) Immunsuppressiva

Klinisch leichte und zunächst nicht zur Progredienz neigende Fälle können mit Chloroquin (Antimalariamittel) behandelt werden. Die Anlaufzeit beträgt drei bis sechs Monate (010).

Goldpräparate (oral oder parenteral) gehören zu den am längsten verordneten und untersuchten Basistherapeutika, (128). Mit ihrer höheren Erfolgs- (50-70% Ansprechrates) aber auch Nebenwirkungsrate kommen für die Goldtherapie Patienten mit aktivem und progredientem Krankheitsverlauf in Frage. Falls keine Besserung der Erkrankung nach einer Gesamtdosis von 1000 mg (= 20 Wochen) eingetreten ist, sollte das Medikament abgesetzt werden.

Die Indikationsbreite von D-Penicillamin entspricht in etwa der des Goldes (144). Um unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren, wird das Medikament in allmählich anstei-

gender Dosierung gegeben. Ein Nichtansprechen der Therapie nach fünf Monaten sollte Anlaß zum Therapieabbruch sein. Immunsuppressiva sind wegen der bekannten Nebenwirkungen und nicht übersehbaren Langzeitfolgen therapieresistenten Patienten mit fortgeschrittener und hochaktiver Erkrankung vorbehalten (031). Diese Medikamente supprimieren primär die humorale und zelluläre Immunantwort. Azathioprin scheint in dieser Gruppe die wenigsten Nebenwirkungen aufzuweisen. Der Wirkungseintritt der Immunsuppressiva erfolgt bereits nach 6-10 Wochen, also etwas früher als bei den übrigen Basistherapeutika. Weitere Therapiemöglichkeiten befinden sich im experimentellen Stadium oder in klinischer Erprobung. Zu ihnen gehören vorallem weitere Immunsuppressiva (Methotrexat, Cyclosporin A), totale Lymphknotenbestrahlung, Ductus-thoracicus-Drainagen, Behandlung mit Interferon und verschiedene Arten der Apherese.

3. Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie bei der cP

3.1. Allgemeine Gesichtspunkte

Unzureichende Erfolge der bekannten therapeutischen Maßnahmen besonders bei progredient-destruktiven Krankheitsverläufen machen es nötig, neue Wege in der Therapie der cP zu finden.

Die immunsuppressive Therapie hat in der klinischen Medizin einen bedeutenden Stellenwert erlangt (164). Sie stellt die Voraussetzung für die Organtransplantation dar, und ist von entscheidender Bedeutung in der Behandlung von verschiedenen entzündlichen Erkrankungen sowie diversen malignen Erkrankungen (165).

In Anbetracht der noch fehlenden kausalen Therapieansätze einerseits und der pathogenetischen Bedeutung des Immunsystem andererseits stellt die immunsuppressive Therapie

beim gegenwärtigen Stand der therapeutischen Gegebenheiten die potenteste Behandlungsmöglichkeit der cP dar.

Wesentlich für Krankheitsverlauf und Prognose scheint dabei die Beeinflussung der zellulären Immunität zu sein (142,149).

Schlechte Übereinstimmung von RF-Höhe und klinischer Aktivität sowie Therapieerfolge durch Maßnahmen, welche die Lymphozytenzahl und -funktion beeinflussen, unterstreichen die Rolle der Lymphozyten in der Pathogenese der cP. Bisher wurden bei der cP in erster Linie Medikamente (Kortikosteroide, Immunsuppressiva) zur Immunsuppression eingesetzt. Eine weitere Möglichkeit stellt die radioaktive Bestrahlung dar. Beide Therapiemaßnahmen sind nebenwirkungsreich und in Bezug auf ihre Langzeitwirkung nicht sicher zu beurteilen. Mit Hilfe der Ductus-thoracicus-Drainage gelang es zum ersten Mal selektiv die pathogenetisch wichtigen Lymphozyten zu beeinflussen.

Einen weiteren wichtigen Schritt stellen die verschiedenen Aphereseverfahren dar, mit denen man in der Lage ist, einzeln, für die Krankheit wichtige Bestandteile des Blutes zu entfernen.

3.2. Ductus-thoracicus-Drainage

Die Suche nach einer Möglichkeit selektiv die pathogenetisch wichtigen Lymphozyten zu beeinflussen, führte zur Anwendung der Ductus-thoracicus-Drainage (017). Dabei werden neben geringen Mengen an B-Lymphozyten hauptsächlich T-Lymphozyten (90%) eliminiert.

Bei neun Patienten mit schwerer cP wurde der Ductus-thoracicus drainiert (098). In einem Zeitraum von durchschnittlich 54 Tagen wurden insgesamt ca. 46×10^{10} Lymphozyten entfernt. Eine klinische Besserung trat innerhalb von sieben Tagen ein und hielt 2-12 Wochen über die Drainage hinaus an. Eine Reinfusion von ^{51}Cr -markierten Lymphozyten

initiierte umgehend eine Gelenkentzündung. Dies unterstreicht die Rolle der T-Lymphozyten im Krankheitsprozeß. Für eine Anwendung auf breiter Basis kommt die Ductus-thoracicus-Drainage wegen ihrer hohen Kosten und der möglichen ernststen Komplikationen (Infektionen) nicht in Frage.

3.3. Totale Lymphknotenbestrahlung

In zwei repräsentativen Studien wurden therapieresistente Patienten mit cP einer totalen Lymphknotenbestrahlung ausgesetzt. Eine der beiden Gruppen umfaßte 11 Patienten (083), die mit einer Gesamtdosis von 2000 rad bestrahlt wurden. Die durch die Bestrahlung erzielte Lymphopenie, die mit einer Verschiebung im T-Helferzellen : T-Suppressorzellen - Verhältnis zugunsten der Suppressorzellen einherging, führte bei 9 von diesen 11 Patienten zu einer signifikanten Verbesserung ihrer klinischen Beschwerden. Das therapeutische Maximum wurde ca. sechs Monate nach Bestrahlungsende erreicht. Ein erneuter Lymphozytenanstieg ging mit einer klinischen Verschlechterung einher. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer zweiten Gruppe mit 10 Patienten und einer Gesamtdosis von 3000 rad erreicht (141).

Die humorale Immunität blieb von der Bestrahlung unbeeinflusst. Die relativ guten therapeutischen Erfolge sind jedoch mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden. Todesfälle durch die totale Lymphknotenbestrahlung wurden berichtet (096).

3.4. Apherese

Eine sehr elegante und nebenwirkungsarme Methode die humorale und vor allem die zelluläre Immunität zu beeinflussen, stellen die verschiedenen Aphereseverfahren dar. Aufgrund der Erkenntnis, daß durch lymphozyteneliminierende Verfahren

(medikamentöse Immunsuppressiva, totale Lymphknotenbestrahlung, Ductus-thoracicus-Drainage) der Krankheitsverlauf der cP günstig beeinflusst werden kann, wurden Therapieversuche mit der Plasmapherese (= PP), Lymphozytapherese (= LP) und Lymphoplasmapherese (= LPP) unternommen. Obwohl alle Verfahren darauf ausgerichtet sind, einen pathogenetisch wichtigen Faktor aus dem Blut zu eliminieren, herrscht über die Natur dieses Faktors bisher noch Unkenntnis. Im Vordergrund dürften jedoch die Lymphozyten stehen.

Unterschiedliche Aphereseverfahren, nicht einheitliche Therapiepläne und inhomogenes Krankengut erschweren die Vergleichbarkeit der einzelnen Ergebnisse und somit die Bewertung der therapeutischen Effektivität.

D.Wallace (158) konnte in seiner Studie (1979) einen therapeutischen Effekt der Apheresebehandlung nachweisen. Er behandelte acht Patienten mit der PP und vier mit der LPP. Einen Therapieerfolg (gemessen an klinischen und laborchemischen Parametern) wiesen sechs der acht mit PP behandelten Patienten auf. In der mit LP behandelten Gruppe waren alle Patienten gebessert. Die Remission dauerte zwischen zwei und acht Wochen an. Die Arbeitsgruppe um J.Karsh (078) konnte durch die Anwendung der LP bei vier Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium einen Erfolg erlangen. Die klinischen Parameter (GRIP, RITCHIE-Index) besserten sich bei allen Patienten, die Laborwerte (insbesondere RF, BKS) blieben hingegen weitgehend gleich. R.Rothwell (114) konnte in seiner kontrollierten Studie keinen therapeutischen Vorteil der PP-Therapie feststellen. Er verglich eine Patientengruppe, die nur medikamentös und physiotherapeutisch behandelt wurde, mit einer gleichgroßen Gruppe, die sich einer PP-Therapie unterzogen. Patienten beider Therapiegruppen wiesen Besserungen auf; ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden. 1981 konnte J.Karsh (079) in einer kontrollierten

Studie nachweisen, daß durch eine LP-Therapie bei Patienten mit cP ein therapeutischer Erfolg erzielt werden kann. Patienten, denen anstatt der Lymphozyten eine entsprechende Menge an Plasma entzogen wurde, wiesen keine Besserung auf. Eine kontrollierte Doppelblindstudie (160) von D.Wallace konnte eine therapeutische Wirksamkeit der LPP nachweisen. Die Ergebnisse der LPP-Gruppe waren signifikant besser als die der "Scheinapheresegruppe". Wahl (154) differenzierte mit Hilfe von Lymphozytenstimulationstests Untergruppen von cP Patienten, die unterschiedlich auf eine Leukapherese ansprachen. Diese Beobachtung könnte die bisher oft sehr widersprüchlichen Ergebnisse erklären helfen. I.Dwosh (041) erzielte in seiner kontrollierten Doppelblindstudie keinen nennenswerten therapeutischen Erfolg mit der PP. Die von W.Verdict(147) berichteten guten Ergebnisse der LPP bei sechs Patienten wurden durch ein Reboundphänomen, das drei Wochen nach Therapieende eintrat relativiert. T.W.Bunch (022) therapierte im Gegensatz zu allen anderen Studien Patienten mit kurzer Krankheitsdauer (bis 18 Monate). Aufgrund der nur geringen und zeitlich begrenzten Therapieerfolge, stellte er den Wert der Lymphapherese bei der cP in Frage. A.M.Boerbooms (016) hingegen konnte einen therapeutischen Effekt der LP bei drei von vier behandelten Patienten nachweisen, der bis zu 18 Monate andauerte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Plasmapherese bei der Behandlung der cP in erster Linie bei einer Begleitvaskulitis oder Organmanifestation von Nutzen ist (119). Die LP und die LPP haben einen noch nicht endgültig definierten therapeutischen Standort (060,159). Die LP hat gegenüber der LPP den Vorteil, daß sie kein Reboundphänomen hervorruft und keinen teuren Plasmaersatz (z.B. Humanalbumin) benötigt (054).

4. Ziele der vorliegenden Untersuchungen

Die cP stellt sich oft als eine therapieresistente Krankheit dar, die nach neuen Wegen in der Behandlung verlangt. Die verschiedenen Apherese-Verfahren, insbesondere die Lymphozytapherese sind als nebenwirkungsarme Therapieverfahren möglicherweise in der Lage auf die Pathogenese der cP Einfluß zu nehmen. Bisher liegen aber nur kontroverse Aussagen über die Erfolgsaussichten einer solchen Therapie vor. Ziel der vorliegenden Studie war es, anhand eines streng definierten Patientenkollektivs den Einfluß der Lymphozytapherese auf klinische und immunologische Parameter zu untersuchen. Darüber hinaus sollte mit Hilfe von Lymphozytenstimulationstests der Versuch unternommen werden, Untergruppen von Patienten zu definieren, die eine hohe Ansprechbarkeit auf die Therapie aufweisen. Durch regelmäßige Nachuntersuchungen sowohl der klinischen als auch der laborchemischen Parameter wurden die Langzeitveränderungen dokumentiert.

III. Spezieller Teil

1. Patientengut und Methoden

1.1. Patientengut

1.1.1. Allgemeines

Das Krankengut unserer Rheuma-Einheit umfaßt mehr als 500 Patienten, die an einer gesicherten cP leiden. Bei einem Teil dieser Patienten kann trotz einer sehr aggressiven, und damit auch nebenwirkungsreichen medikamentösen Therapie (Kortikosteroide, Zytostatika), der Krankheitsverlauf nicht wesentlich beeinflußt werden. Basierend auf der Erkenntnis, daß Lymphozyten eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der cP spielen, wurden verschiedene therapeutische Ansätze zur Lymphozyteneliminierung untersucht (Ductus-thoracicus-Drainage, totale Lymphknotenbestrahlung, Lymphozytapherese und Lymphoplasmapherese). Die Apherese stellt dabei das nebenwirkungsärmste Verfahren dar. Die durch die Lymphozyteneliminierung erzielten Ergebnisse waren zum Teil sehr ermutigend (079), zum Teil eher enttäuschend (022). Eine endgültige Bewertung, vor allem der Ergebnisse der Aphereseverfahren, konnte bisher aufgrund fehlender Indikations- und Selektionskriterien sowie unterschiedlicher Therapiepläne und Erfolgsparameter nicht vorgenommen werden.

Studien aus dem anglo-amerikanischen Raum zeigten für die Lymphozytapherese und Lymphoplasmapherese (078,147,165) überwiegend positive Therapieresultate, die eine Behandlung unserer Patienten mit diesem neuen Therapieverfahren als gerechtfertigt erschienen ließen.

Die Auswahl der Patienten erfolgte nach strengen Kriterien (s.u.) und war Patienten mit schwerer, nicht ausreichend therapierbarer Krankheit vorbehalten.

Zwischen 1983 und 1985 unterzogen sich 10 Patienten unserer Rheuma-Einheit der Behandlung mit der Lymphozytapherese.

1.1.2. Kriterien zur Patientenauswahl

Die für die Patientenauswahl maßgeblichen Kriterien orientierten sich sowohl an dem beim Patienten vorliegenden Krankheitsstadium (funktionell-radiologisch) als auch an der momentanen Krankheitsaktivität.

Die Auswahlkriterien unterteilten sich in obligatorische und in Hilfskriterien:

A) Obligatorische Kriterien:

- 1) Aktives und fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung (ab Stadium III nach STEINBROCKER) (134), RITCHIE-Index > 15 (107);
- 2) Anwendung der gebräuchlichen Basistherapeutika (Chloroquin, Gold, D-Penicillamin) nicht mehr möglich wegen:
 - a) Vorliegen von Kontraindikationen
 - b) Auftreten von Nebenwirkungen
 - c) Nichtansprechen bzw. nicht ausreichender Wirksamkeit der Therapie
- 3) Krankheitsdauer > 36 Monate
- 4) positiver Rheumafaktor (Waalser-Rose-Titer $\geq 1:64$)

B) Hilfskriterien

- 1) Erhöhte zirkulierende Immunkomplexe (= ZIK)
- 2) Zeichen einer systematischen Beteiligung, insbesondere Vaskulitis und sonstige Organbeteiligungen

Aufgrund neuer Veröffentlichungen (154) konnte mit Hilfe von Lymphozytenfunktionstests (s.u.) ein weiteres Auswahlkriterium postuliert werden. Im Rahmen unserer Studie wurden die Lymphozyten aller Patienten vor und während der Lymphozytapheresebehandlung sowie im Rahmen der Nachuntersuchung getestet. Alle Patienten, die für die Therapie mit der Lympho-

Klasse	STEINBROCKER FUNKTIONSKLASSE Funktions-bzw. Arbeitsfähigkeit
I	Vollständige Fähigkeit, alle üblichen Aufgaben unbehindert auszuführen
II	Ausreichende Fähigkeit, für normale Tätigkeiten trotz Behinderung durch Beschwerden oder eingeschränkte Beweglichkeit eines oder mehrerer Gelenke
III	Eingeschränkte Fähigkeit, so daß nur wenige oder gar keine üblichen Verrichtungen des täglichen Lebens (Beruf, Körperpflege) ausgeführt werden können
IV	Invalidität, Bettlägrigkeit oder Rollstuhldasein; nur geringe oder fehlende Selbstversorgung

Abb.2 Klassifikation der Funktionsfähigkeit des Patienten mit cP nach Steinbrocker

RITCHIE - GELENKINDEX	
Punkteverteilung nach folgender Einteilung:	
0 = nicht schmerzhaft	
1 = schmerzhaft	
2 = schmerzhaft, Patient jammert	
3 = schmerzhaft, Patient jammert und zieht zurück	
Gelenk:	Punkte
Kiefergelenk	
Halswirbelsäule	
Sternoclaviculargelenk	
Acromioclaviculargelenk	
Schultergelenk li re	
Ellenbogengelenk li re	
Handgelenk li re	
Metacarpophalangealgelenke li re	
Proximale Interphalangealgelenke li re	
Hüftgelenke li re	
Kniegelenke li re	
Sprunggelenke li re	
Talocalcanealgelenke li re	
Mittelfußgelenke li re	
Metatarsophalangealgelenke li re	

Abb.3 RITCHIE - GELENKINDEX

zytapherese in Frage kamen, wurden ausführlich über Erfolgsaussichten (soweit bekannt), Nebenwirkungen und Risiken aufgeklärt und mußten ihr Einverständnis erklären.

1.1.3. Epidemiologische Daten

Wir behandelten 10 Patienten mit einer klassischen CP (ARA-Kriterien) mit der Lymphozytapherese. Von diesen Patienten gehörten sieben der Funktionsklasse III, drei der Funktionsklasse IV nach STEINBROCKER an. Alle Patienten wiesen einen chronisch progredienten, destruktiven Krankheitsverlauf auf, der mit Hilfe von gängigen Basistherapeutika (Chloroquin, Gold, D-Penicillamin) nicht zu beeinflussen war.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 48,3 Jahren. Das Geschlechtsverhältnis war männlich : weiblich = 3 : 7. Das Alter bei Beginn der Erkrankung betrug durchschnittlich 37,5 Jahre. Die Krankheitsdauer wurde mit 10,9 Jahren (Durchschnitt) angegeben.

Tab. 4: Epidemiologische Daten

Patient:	Alter (Jahre)	Geschlecht m=männlich w=weiblich	Alter bei Krank- heitsbeginn (Jahre)	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Krankheits- stadium (Steinbrocker)
1) H.A.	47	m	43	4	IV
2) R.L.	18	w	14	4	III
3) J.M.	55	w	37	18	IV
4) E.E.	60	w	45	15	IV
5) A.M.	42	w	36	6	III
6) S.T.	52	w	42	10	III
7) W.U.	42	w	35	7	III
8) W.W.	53	m	50	3	III
9) D.B.	64	w	33	32	III
10) J.S.	50	m	40	10	III
	$\bar{x} \pm s =$ 48,3±12,7	m:w=3:7	$\bar{x} \pm s =$ 37,5±9,7	$\bar{x} \pm s =$ 10,9± 8,9	

1.1.4. Charakteristika der Krankheit

Die für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei der cP wichtigen Parameter wurden bei den in Frage kommenden Patienten untersucht und dienten als Auswahlkriterien für die Teilnahme an der Lymphozytapherese. Bei den 10 ausgewählten Patienten lag der Titer des RF zwischen 1:64 und 1:2048. Die Bewertung der Gelenke mit Hilfe des RITCHIE-Index erbrachte eine durchschnittliche Punktezahl von 40,8 (minimal 28 - maximal 54).

Der Serumspiegel an zirkulierenden Immunkomplexen (ZIK) reichte bei den Patienten von 5% bis 85% ($\bar{x}$ = 28,3%).

Die Rheumaknoten waren die häufigste extraartikuläre Manifestation der Erkrankung (7 von 10 Patienten).

Daneben konnte bei drei Patienten eine Herzbeteiligung im Sinne einer Perikarditis nachgewiesen werden. In zwei Fällen wurde eine Splenomegalie, in einem ein Carpaltunnelsyndrom diagnostiziert.

Basistherapeutika: Bei acht Patienten waren sowohl Chloroquin, Gold als auch D-Penicillamin zur Langzeittherapie angewendet worden. Bei zwei Patienten erfolgte primär nur eine Goldtherapie. Nichtansprechen bzw. Nebenwirkungen führten bei allen Patienten vor Therapiebeginn mit Lymphozytapherese zum Absetzen des Basistherapeutikums.

Tab. 5: Auswahlkriterien für die Lymphozytapherese

Patient	Krankheits- stadium (Steinbrocker)	Rheumafaktor (Titer)	Ritchie- Index	ZIK	extraartik. Manifestation	bereits durchge- führte Basistherapie
1) H.A.	IV	1 : 64	41	33%	Splenomegalie Rheumaknoten Perikarditis	C, G, DPN
2) R.L.	III	1 : 2048	34	85%	Splenomegalie Rheumaknoten Perikarditis	C, G, DPN
3) J.M.	IV	1 : 64	54	24%	Perikarditis	C, G, DPN
4) E.F.	IV	1 : 256	37	22%	Rheumaknoten CTS	C, G, DPN
5) A.M.	III	1 : 64	28	5%	—————	C, G, DPN
6) S.T.	III	1 : 256	52	21%	Rheumaknoten	C, G, DPN
7) W.U.	III	1 : 128	38	59%	Rheumaknoten	G,
8) W.W.	III	1 : 128	45	15%	Rheumaknoten	G, DPN
9) D.B.	III	1 : 64	40	5%	Rheumaknoten	C, G, DPN
10) J.S.	III	1 : 64	39	13%	—————	C, G, DPN
			$\bar{x} = 40,8$	$\bar{x} = 28,3$		C=Chloroquin G=Gold DPN=D-Penicillamin

1.2. Methoden

1.2.1 Therapieprotokoll

Ursprünglich waren für jeden Patienten 15 Lymphozytapheresen in einem Zeitraum von ca. drei Monaten vorgesehen (= eine Lymphozytapherese pro Woche). Nichtüberzeugende eigene Therapieresultate sowie Ergebnisse von neuen wissenschaftlichen Arbeiten auf diesem Gebiete (154) veranlaßten uns das Therapieschema geringfügig zu ändern:

Die Gesamtzahl der Lymphozytapheresen wurde auf 12 Stück festgesetzt. Durch eine höhere Apheresefrequenz (3 x Woche) sollte die Effektivität der Lymphozytensuppression erhöht werden. Anhand der Zwischenergebnisse nach der sechsten Apherese wurde entschieden, ob der Patient die Gesamtzahl der Lymphozytapheresen erhält, oder ob bereits vorzeitig wegen Nichtansprechen die Therapie beendet wird.

1.2.2. Klinische und laborchemische Verlaufsparameter

Die Beurteilung von Therapieerfolgen gestaltet sich bei den meisten rheumatischen Erkrankungen, insbesondere der cP besonders schwierig. Durch die Unberechenbarkeit des Spontanverlaufes, fehlende pathognomonische klinische und laborchemische Parameter sowie die schwer objektivierbaren Angaben des Patienten ist die Aussagekraft solcher Studien von vorneherein limitiert.

Diese Studie wurde anhand folgender international anerkannter klinischer und laborchemischer Parameter ausgewertet:

A) Klinische Parameter

- a) RITCHIE-Gelenkindex
- b) Dauer der Morgensteifigkeit
- c) Griffstärkemessung (= GRIP)
- d) Schmerzskala zur Selbstbeurteilung

B) Laborwerte

- a) Gesamtes Blutbild (Differentialblutbild, Thrombozyten) (Diese Kontrollen wurden vor und nach jeder Lymphozytapherese im Vergleich durchgeführt.)
- b) Gesamteiweiß mit Elektrophorese, Blutsenkungsgeschwindigkeit (= BSG), Eisen, alkalische Phosphatase, quantitative Immunglobuline (IgG, IgM, IgA) Rheumafaktor (LTT, WR), zirkulierende Immunkomplexe (ZIK), antinukleäre Faktoren (ANF), Komplement (C₃, C₄).

C) Lymphozytenfunktionstests

Stimulation von Lymphozyten durch Antigene (s.u.)

D) Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen

Verhältnis von T-Helferzellen : T-Suppressorzellen

- Ergebnisse dieser Untersuchung sind Gegenstand einer eigenen Doktorarbeit -

Mit Ausnahme des Blutbildes, das bei jeder Apherese kontrolliert wurde und der Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen (Kontrolle bei jeder zweiten Lymphozytapherese) erfolgten die Bestimmung der Laborwerte und der klinischen Parameter nach folgendem Schema: Kontrolle vor Beginn, nach der sechsten (bei Patient Nr.1 nach der achten) und nach der letzten Lymphozytapherese.

In der Nachüberwachungsphase wurden diese Untersuchungen nach sechs Wochen, einem Vierteljahr, einem halben Jahr und einem Jahr wiederholt.

1.2.3. Lymphozytapherese

1.2.3.1. Allgemeine Gesichtspunkte

Der Begriff Apherese stammt aus dem Altgriechischen und bedeutet "wegnehmen, entziehen" (059). Die Jahrhunderte lang praktizierte Form der Aderlaßtherapie, mit deren Hilfe man schädliche Stoffe aus dem Körper entfernen wollte, kann im weiteren Sinne als Vorläufer der Apherese betrachtet werden. Doch erst 1914 gelang es Abel (001) zum ersten Mal, Blut in seine einzelnen Komponenten aufzutrennen und die korpuskulären Anteile zu reinfundieren.

Eine Reihe von technischen Verbesserungen erhöhten im Laufe der Zeit die Effektivität und Praktikabilität der Blutseparation.

Drei verschiedene therapeutische Ziele werden heute mit der Anwendung der Apherese verfolgt:

- 1) Entfernung von Plasma und dessen Bestandteile (= Plasma-pherese) (158)
- 2) Entfernung von korpuskulären Blutanteilen (= Erythrapherese, Leukapherese, Lymphapherese, Thrombozytapherese) (018,163)
- 3) Kombination von 1 + 2 (z.B. Lymphoplasmapherese) (147)

Die Behandlung der Makroglobulinämie bei Patienten mit M. Waldenström war eine der ersten therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten der Apherese am Patienten (131). Seither haben sich die Indikationen zur Apheresebehandlung fast lawinenartig vermehrt. 1980 wurden allein in den USA 40.000 Apheresen durchgeführt (161). Die Entwicklung zeigt eine ansteigende Tendenz. Eine Zusammenstellung von möglichen und sicheren Indikationen zur Apheresetherapie umfaßt ca. 65 verschiedene Krankheitsbilder aus allen Bereichen der Medizin (147).

Die Therapie rheumatischer Erkrankungen erfolgte zum ersten Mal 1976 durch V.Jones (076); er behandelte erfolgreich Patienten mit systemischen Lupus erythematoses.

In der Folgezeit wurde der Anwendungsbereich auf die cP, die Dermatomyositis, die Sklerodermie und die systemische Vaskulitis ausgeweitet. Bei der Therapie der cP stehen dabei vor allem die Lymphozytapherese (= LP) und die Lymphoplasmapherese (= LPP) im Vordergrund.

1.2.3.2. Technische Grundlagen

1968 beschrieb G.Judson (077) ein geschlossenes System, das unter sterilen Bedingungen Blut mit Hilfe der Zentrifugation in seine Bestandteile zerlegt und gleichzeitig in der Lage ist, die einzelnen Komponenten separat zu eliminieren. Der von uns verwendete Blutzellseparator IBM 2997 arbeitet nach diesem Prinzip. Der Blutzellseparator zerlegt das Vollblut in folgende Hauptbestandteile:

- 1) Erythrozyten
- 2) Plasma (thrombozytenarmes oder thrombozytenreiches Plasma)
- 3) Thrombozytenkonzentrat (= Blutplättchen)
- 4) Leukozyten

Die Vorteile der kontinuierlichen Zellzentrifugation sind:

- 1) hohe Ausbeute
- 2) kurze Behandlungsdauer bei hohem Gesamtfluß
- 3) geringes extrakorporales Volumen
- 4) Zuflußgeschwindigkeit kann an den Patienten angepaßt werden.

Der Blutzellseparator arbeitet nach folgendem Prinzip:

Im rotierenden Teil des Gerätes, dem sogenannten Separationsring (Abb.4), erfolgt die Aufteilung der Blutbestandteile nach spezifischen Gewicht (Abb.5). Durch Anordnung von Sammelstellen in der Sammelkammer des Separationsrings können die verschiedenen Komponenten getrennt entnommen werden (Abb.6). Eine Keramikdichtung (Abb.7) dient als Verbindung zwischen dem Separationsring als feststehendem Teil des Systems und der rotierenden Zentrifuge.

Die Dichtung enthält Kanäle für den Zufluß von Vollblut und den Abtransport von Erythrozyten, Leukozyten und Plasma. Ein weiterer Kanal ist zur Schmierung der Gleitfläche vorgesehen. Die Kanäle haben Verbindung mit dem Schlauchsystem, das gemäß Abb.8 in das Gerät eingelegt wird. (Abb.4-8 entnommen aus 009)

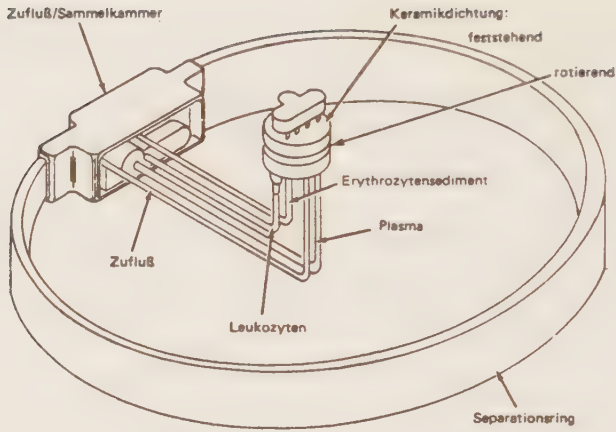


Abb.4: Separationsring

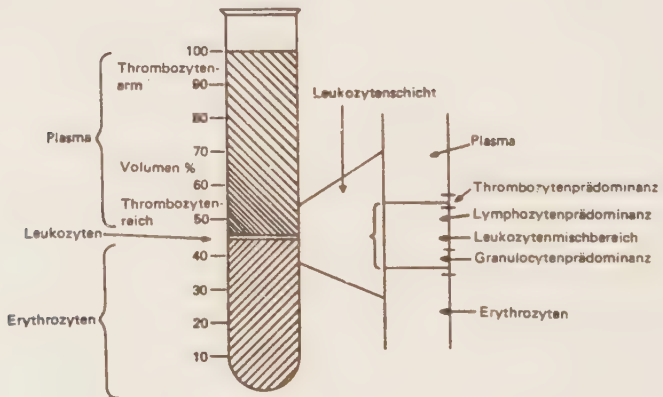


Abb.5: Sedimentation des Blutes

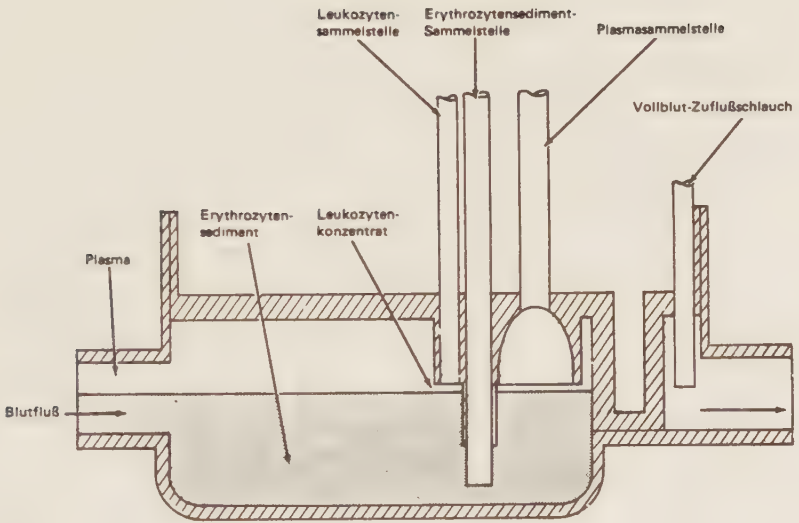


Abb.6: Zufluß / Sammelkammer des Standard Separarionsringes

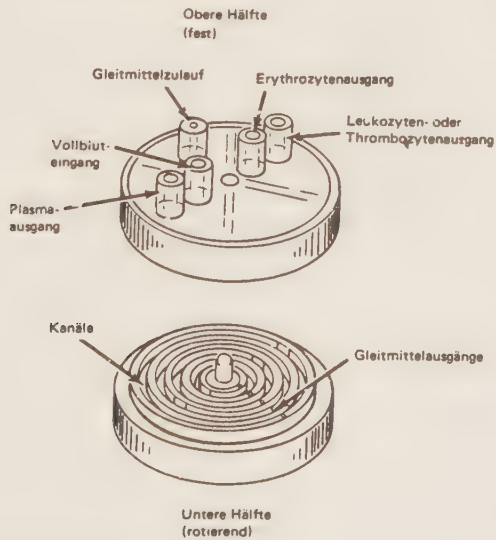


Abb.7: Keramikdichtung

1.2.3.2. Praktische Durchführung

Zur Gewinnung eines lymphozytenreichen Buffy-coats hat sich bei uns folgendes Vorgehen bewährt:

Der Separationsring und das Schlauchsystem werden mit heparinisierte physiologischer Kochsalzlösung (1l NaCl-Lösung enthält 1000 IE Heparin) vorgefüllt, um die Luft aus dem System zu entfernen. Die Zentrifuge wird nach Anstellung der Schmierung auf Arbeitsgeschwindigkeit (= 900 U/min) gebracht.

Als nächster Schritt erfolgt die Punktion einer peripheren Vene (meist Cubitalvene) des Patienten, mit einer für den Blutstrom ausreichend großen Kanüle (z.B. Butterfly-16 / 1,7 mm). Nach der Blutentnahme und der Injektion von 5000 IE Heparin im Schuß erfolgt der Anschluß an das Gerät. Der Vollblutfluß in den Separationsring wird gestartet, in dem die Plasmapumpe auf die gewünschte Fließrate (ca.50 ml/min) eingestellt wird. Die notwendige Antikoagulation erfolgt durch eine ACD-Lösung. Mit Hilfe der Antikoagulationspumpe wird diese Lösung kontinuierlich in einem festen Verhältnis (1 ml ACD : 15 ml Vollblut) dem Vollblutzufluß zugeführt.

Das im Separationsring anflutende Vollblut verdrängt nach und nach die im Ring vorhandene Kochsalzlösung, die über die Rückflußsicherheitskammer in den Abfallsammelbeutel fließt. Hat sich der Separationsring soweit mit Vollblut gefüllt, daß die Plasmapumpe eine Mischung von Plasma und Erythrozyten aus der Sammelkammer des Separationsrings fördert, wird mit Hilfe eines Ventils der Abfluß zum Abfallsammelbeutel geschlossen und das Rückflußschlauchsystem zum Patienten geöffnet. Über eine Kanüle (Butterfly-17/1,1 mm) am zweiten Arm wird der extrakorporale Blutkreislauf zum Patienten geschlossen.

In der durch ein Stroboskop beleuchteten Sammelkammer kann man beobachten, wie sich der Übergang zwischen Erythrozyten (außen) und Plasma (innen) langsam radial nach innen ver-

lagert. Hat das Erythrozytenkonzentrat einen Abstand von ca. 0,5 mm zur Leukozytenabsaugöffnung erreicht, muß diese Entfernung durch Regelung der Erythrozyten- und Leukozytenpumpen konstant gehalten werden.

Dieser Abstand und die Zentrifugengeschwindigkeit (900 U/min) sind Voraussetzung für die Erziehung eines lymphozytenreichen Buffy-coats. Die Leukozytenpumpe entfernt 2,5 ml lymphozytenreichen Buffy-coats pro Minute. Ist eine Gesamtmenge von 250 - 300 ml erreicht, kann die Apherese beendet werden. Dazu trennt man das zuführende Schlauchsystem von der Kanüle und Luft ersetzt die Blutbestandteile im Schlauchsystem und Separationsring. Hat die Luft die rückführende Kanüle erreicht, wird abgeklemmt und beide Zugänge gezogen. Ein Druckverband im Bereich der Punktionsstellen mindert die, aufgrund der Antikoagulation, erhöhte Gefahr der Hämatombildung.

1.2.4. Lymphozytenstimulationstests

1.2.4.1. Grundlagen

Die in den letzten Jahren schrittweise gewonnenen Einblicke in den Ablauf von humoralen sowie zellulären Immunmechanismen (028) und deren Ineinandergreifen stellen die Voraussetzung für die Beurteilung von sogenannten immunologischen Krankheiten (wie z.B. der cP) dar.

Veränderungen der humoralen als auch der zellulären Immunantwort können durch entsprechende Lymphozytenstimulationstests bewertet werden. Diese Untersuchung beruht auf der in-vitro Stimulation von Lymphozytenkulturen durch entsprechende Antigen- und Mitogenzusätze.

Antigene sind Stoffe, die aufgrund des molekularen räumlichen Aufbaus der jeweiligen Substanz (Tertiär- bzw. Quaritärstruktur) einen spezifischen Reiz für das Immunsystem

darstellen und es damit zur Antikörpersynthese oder zu zellulären Reaktionen stimulieren.

Durch Mitogene (= pflanzliche Lectine oder Polysaccharide von Bakterien) kann die globale Proliferationskapazität der Lymphozyten erfaßt werden (126).

Tab.6: Häufig eingesetzte Mitogene und Antigene zur in-vitro-Stimulation von Humanlymphozyten;

Mitogene	Antigene
Phythämagglutinin (PHA)	Tuberkulin
Concanavalin A (ConA)	Tetanus-Toxoid
Pokeweed Mitogen (PWM)	Streptokinase-Streptodornase
	Streptolysin
	Herpes-simplex-Virus
	Vakziniavirus
	Candida-albicans

Die experimentelle Auswertung erfolgt über die gesteigerte DNS-Syntheserate nach Stimulation, gemessen durch den erhöhten Einbau von radioaktiv markiertem Thymidin in DNS (124).

Lymphozytenstimulationstests während und nach der Therapie mit Lymphozytapherese, welche überwiegend die zelluläre Seite der Immunantwort beeinflußt, wiesen bisher sehr unterschiedliche Ergebnisse auf.

Mitogen-stimulierte Lymphozytenkulturen zeigten bei einer Untersuchung eine Steigerung der zellulären Abwehrreaktion (139) im Verlauf der Lymphozytapheresebehandlung, während andere Studien (164,165) eine Abnahme der zellulären Immunität im Sinne einer Immunsuppression nachweisen konnten. Besonders interessant erscheinen in diesem Zusammenhang Ergebnisse von Wahl und Mitarbeiter (154). Sie konnten durch Antigenstimulation (u.a.Streptokinase-Streptodornase,

Tetanustoxoid) von Lymphozytenkulturen zwei Subpopulationen von Patienten mit cP definieren, die eine unterschiedliche Erfolgsrate bei der Lymphozytapherese aufwiesen. Patienten, die vor der Apherese eine Anergie auf Lymphozytenstimulation aufwiesen und während der Therapie normerg wurden, hatten eine signifikante Besserung klinischer und laborchemischer Parameter. Bereits vor der Therapie normerge Patienten erwiesen sich als therapieresistent. Auf diesen Ergebnissen aufbauend, untersuchten wir mit Hilfe von antigenstimulierten Lymphozytenkulturen die therapierten Patienten vor, während und nach der Behandlung mit der Lymphozytapherese.

1.2.4.2 Gewinnung der Lymphozyten

Untersuchungsmaterial waren 10 ml steriles Heparinblut pro Patient und Untersuchung. Das ganze weitere Vorgehen erfolgte unter möglichst sterilen Bedingungen.

Zur Isolierung der Lymphozyten aus dem Vollblut verwendeten wir die Methode nach Boyum (020):

10 ml Vollblut wurden mit 10 ml RMPI-1640 Kulturmedium (in-komplett) verdünnt. Anschließend füllten wir sterile Zentrifugenröhrchen mit jeweils 3 ml Flotationsmittel Ficoll-Paque). Vorsichtig überschichteten wir bei Zimmertemperatur das Flotationmittel mit jeweils ca. 6 ml verdünnten Blutes und zentrifugierten dann 20 Minuten lang bei 2700 U/min. Die durch Dichtegradienten gewonnene Suspension mononukleärer Zellen - sie setzen sich als Ring zwischen Flotationsmittel und Serum ab (Abb.9) - wurde abpipettiert und in sterilen 50 ml Zentrifugenröhrchen gesammelt. Diese lymphozytenreiche Zellsuspension wurde erneut mit RMPI-1640 Kulturmedium (in-komplett) verdünnt (Auffüllen auf insgesamt 50 ml) und 10 Minuten lang bei 1600 U/min. zentrifugiert. Dieser Waschvorgang wurde noch einmal wiederholt. Der Überstand wurde dann verworfen und die verbleibende Zellsuspension mit RMPI-1640 Kulturmedium (komplett) auf exakt 10 ml aufgefüllt.

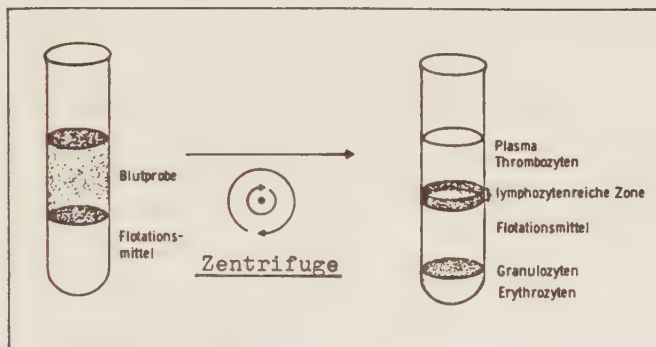


Abb.9: Isolierung von Lymphozyten aus heparinisiertem Vollblut mit der Gradientenzentrifugation

Als nächster Schritt erfolgte die Zählung der Lymphozyten: Zu Beginn unserer Untersuchung zählten wir die Lymphozyten sowohl mikroskopisch (unter zur Hilfenahme der Fuchs-Rosenthal-Kammer) als auch mit dem automatischen Zellcounter aus. Aufgrund identischer Ergebnisse verzichteten wir im weiteren Untersuchungsverlauf auf die mikroskopische Auszählung. Abhängig vom Zählergebnis wurden die Zellsuspensionen durch Verdünnung mit RMPI-1640 Kulturmedium (komplett) auf die erforderliche Zellkonzentration eingestellt.

Die für dieses Verfahren der Lymphozytenisolation angegebene Zellausbeute und - vitalität konnte durch eigene Untersuchungen bestätigt werden (100):

- Isolation von im Blut vorhandenen Lymphozyten $60 \pm 20\%$
- Anteil mononukleärer Zellen (= Lymphozyten, Monozyten) $95 \pm 5\%$
- Verhältnis Monozyten : Lymphozyten = 1 : 4
- Vitalität der eliminierten Zellen > 95%
- Granulozyten $3 \pm 2\%$
- Erythrozyten $5 \pm 2\%$

1.2.4.3. Kulturverfahren

Wir stimulierten unsere Zellkulturen mit Antigenen. Streptokinase-Streptodornase (=SK-SD) wurde als Indikator für die Proliferation der Gesamtlymphozyten (140) eingesetzt. Das Wachstum der T-Lymphozyten wurde durch Tetanustoxoid (=TT) angeregt (021).

Die gezählten und verdünnten Zellsuspensionen wurden auf 24er Zellnapfplatten verteilt. Ein Zellnapf enthielt 2,5 ml Zellsuspension (= 1.750.000 Zellen). Pro Patient waren acht solcher Zellnöpfe nötig, da jeweils vier Ansätze mit dem gleichen Antigen beschickt wurden (=Vierfachbestimmung)

SK-SD 20 μ l = 12,6 IE pro Zellnapf

TT 17 μ l = 5 LF pro Zellnapf

Die Platten wurden verschlossen und für sechs Tage bei 37°C in einem Brutschrank, der eine 5%ige CO₂-Atmosphäre aufrecht erhielt, inkubiert.

1.2.4.4. Auswertung

Die Auswertung erfolgte durch die Messung des Einbaus von radioaktiv markierten Thymidins in die DNS der Lymphozyten. Nach sechs Tagen wurde die Inkubation unterbrochen und sämtliche Zellnöpfe mit Radioaktivität beschickt. Pro 2,5 ml Zellsuspension wurden 1,25 μ Curie (= 1,25 μ l) 6-³H-Thymidin zugesetzt. Die Platten wurden erneut für drei Stunden inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit erfolgte die Aufarbeitung an der Filterbank (Millipore-0,45 μ):

Die Zellsuspensionen wurden einzeln auf die Filterbank übertragen und mit 10 ml PBS-Puffer gewaschen. Anschließend fällten wir mit Hilfe von Trichloressigsäure (=TCA) (7%) das Eiweiß aus (Einwirkdauer von TCA : 10 Minuten). An diesen Vorgang schlossen sich zwei Waschvorgänge mit Äthanol (95%)

an. Die Filterplättchen wurden nun mit Hilfe einer Pinzette vorsichtig in die mit 10 ml Szintillationsflüssigkeit gefüllten Zählgläsern gebracht. Nun erfolgte die Messung der eingebauten Radioaktivität in cpm durch den Counter.

1.2.4.5 Verwendete Reagenzien

- 1) Heparin - Natrium : 25.000 IE/5 ml
(B.Braun Melsungen AG)
- 2) Ficoll - Isopaque Lösung : $d = 1.077$
(Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala, Schweden)
- 3) Kulturmedium RMPI-1640 (inkomplett):
+ 20 mM Hepes (ohne NaHCO_3 ; ohne L-Glutamin)
(Biochrom KG, Berlin)
- 4) Zentrifugenröhrchen (steril) 10 ml
(Flow laboratories, Irvine, Scotland)
- 5) Zentrifugenröhrchen (steril) 50 ml
(Falcon 2700, Becton/Dickinson, Oxnard, USA)
- 6) Kulturmedium RMPI-1640 (komplett):
(RMPI inkomplett + 50 ml FCS, 5 ml L-Glutamin,
5 ml Penicillin/Streptomycin)
(Biochrom KG, Berlin)
- 7) 24er Multischalen: Nunclon Delta SI
(Nunc Intermed, Kampstrup, Dänemark)
- 8) Varidase (= Streptokinase - Streptodornase):
125.000 IE Fibrinolytikum
(Lederle, Wolfratshausen)

- 9) Tetanustoxoid: 1510 LF/1 ml
(Behringwerke AG, Marburg)
- 10) 6-³H-Tymidine-solution: 1 μ Curie = 1 μ l
(Amersham international, Amersham, England)
- 11) Filterplättchen: Glass Microfibre Filters 2,5 cm
(Whatman Ltd., Maidstone, England)
- 12) Phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS): pH = 7,2
(Apotheke der klinischen Universitätsanstalten München)
- 13) Trichloressigsäure (7%)
(Apotheke der klinischen Universitätsanstalten München)
- 14) Äthanol 96%: mit Methyläthylketon vergällt
(Apotheke der klinischen Universitätsanstalten München)
- 15) Zählfläschen für die Flüssigkeitsszintillation
(Zinsser Analytic, Frankfurt)
- 16) Szintillationsmischung: 4g PPO, 0,5g POPOP, 1l Toluol
(E.Merck, Darmstadt)

2. Ergebnisse

2.1. Die Zellausbeute der Lymphozytapherese und ihre Auswirkung auf das Blutbild

Die im Rahmen unserer Untersuchung behandelten Patienten unterzogen sich durchschnittlich einer Anzahl von acht Lymphozytapheresen (max.15/min. 5 Apheresen). Der Behandlungszeitraum betrug dabei in der Regel zwei bis drei Wochen (Ausnahme Patient 1). Als Begleitmedikation wurden nichtsteroidale Antirheumatika und niedrig dosierte Kortikosteroide (< 7,5 mg Prednisolonäquivalent) verabreicht. Während der Behandlung nahmen wir keine Dosisänderungen vor. Basistherapeutika waren während der Therapie nicht erlaubt und wurden spätestens sechs Wochen vor Beginn der Lymphozytapheresebehandlung abgesetzt. Damit sollte ein therapeutischer Einfluß von Basismedikamenten ausgeschlossen werden.

Tab.7: Daten zur Lymphozytapheresetherapie

Patient:	Anzahl der Apheresen	Behandlungszeitraum (Wochen)	Begleitmedikation
1) H.A.	15	15	N
2) R.L.	5	3	N, K
3) J.M.	7	3	N, K
4) E.E.	10	4	N, K
5) A.M.	6	2	N, K
6) S.T.	6	2	N, K
7) W.U.	8	3	N
8) W.W.	8	3	N, K
9) D.B.	8	3	K
10) J.S.	6	2	N
			N = nichtsteroidale Antirheumatika K = Kortikosteroide

Die Effektivität der Therapiedurchführung wurde am Verlauf einzelner Blutbildparameter und durch die Auswertung der Zellausbeute kontrolliert.

Lymphozyten: Die Gesamtzahl der eliminierten Lymphozyten betrug durchschnittlich $40,6 \times 10^9$ Zellen ($14,8 - 135 \times 10^9$). Pro Apherese konnten im Mittel $5,2 \times 10^9$ Lymphozyten ($0,8 - 17,2 \times 10^9$) entfernt werden. Die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut lag vor Therapiebeginn bei durchschnittlich 2100 pro mm^3 Blut (600 - 6300). Nach Abschluß der Behandlung zeigte sich ein Rückgang auf 1700 pro mm^3 (700 - 3700). Dies entspricht einem Abfall von 20%. Erstaunlicherweise war nur bei sechs Patienten ein Lymphozytenrückgang zu verzeichnen. Bei drei Patienten konnte ein Ansteigen der Lymphozytenwerte beobachtet werden (14 - 150%). Bemerkenswert erscheint dabei, daß diese drei Fälle vor Therapiebeginn die niedrigste Anzahl von Lymphozyten im peripheren Blut aufwiesen. Eine Patientin zeigte keine Veränderung.

Monozyten: Der Verlust an Monozyten war im Vergleich zu den Lymphozyten weitaus geringer. Durchschnittlich wurden während der gesamten Behandlung $6,4 \times 10^9$ monozytäre Zellen ($0,97 - 17,38 \times 10^9$) entfernt. Der Einfluß auf die Konzentration im peripheren Blut war unerheblich.

Thrombozyten: Während der Behandlung zeigte sich im Durchschnitt ein Anstieg der Blutplättchen von 345 T. (130 T. - 525 T.) auf 375 T. (220 T. - 600 T.). Bei der Einzelauswertung fanden sich sechs Patienten mit höheren, drei mit niedrigeren und einer mit unveränderten Thrombozytenwerten.

Hämoglobin (= Hb): Ein Absinken der Hb-Werte durch die therapiebedingten Blutverluste war mit Ausnahme von zwei Fällen bei allen Patienten nachweisbar. Der Hb-Abfall pro Apherese lag zwischen 0 und 3,2 g% (Durchschnitt 1,3 g%). Zwischen den Apheresen erfolgte dann jeweils ein zumindest teilweiser Wiederanstieg (Abb.10). In der Regel waren die

Patienten aufgrund ihres chronischen Krankheitsverlaufes bereits vor Therapiebeginn anämisch. Durch die Lymphozytapheresebehandlung erfolgte ein weiteres Absinken um durchschnittlich 1 g% Hb von ursprünglich 12,3 g% (9,0 - 15,4) auf 11,3 g% (9,8 - 14,6) nach Therapieende. Im Gegensatz zu anderen Studien wurden keine Bluttransfusionen benötigt.

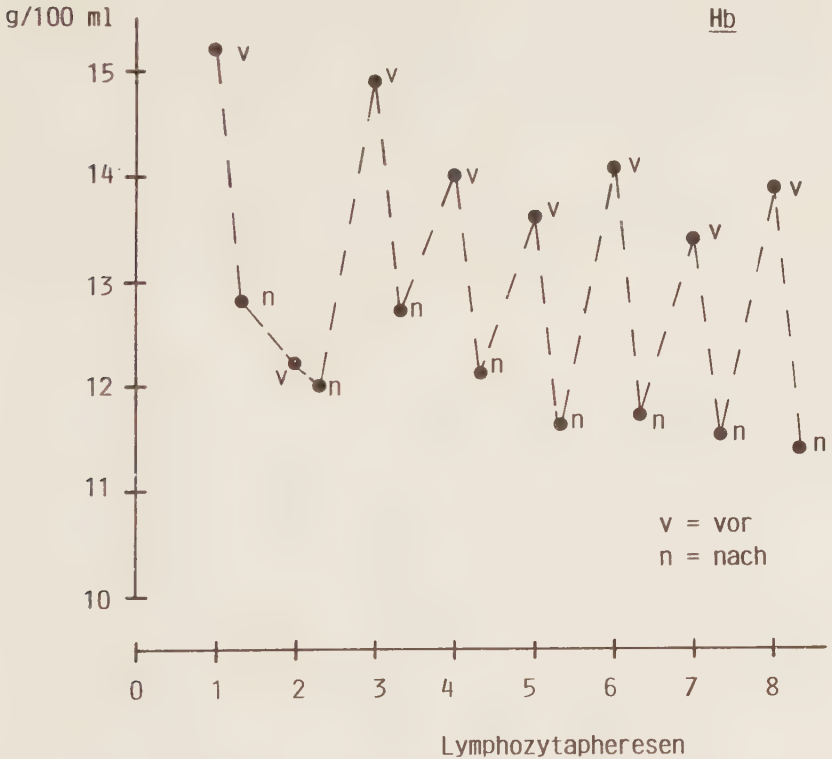


Abb.10: Hb-Werte vor und nach Lymphozytapherese im Verlauf
(dargestellt am Beispiel einer Patientin)

Plasmavolumen: Das während der gesamten Behandlung dem Körper entnommene Volumen betrug im Durchschnitt 2200 ml (1820 - 3985); pro Apherese wurden 170 - 330 ml entfernt. Mit den Zellen eliminierten wir auch eine gewisse Menge Plasma.

Eine Volumensubstitution war nicht notwendig.

Der Verlauf der wichtigsten Blutbildwerte (Leukozyten, Lymphozyten, Hämoglobin) während der Therapie ist in den folgenden Abbildungen (Abb.11 - 20) sowie Tabellen (Tab.8 - 9) nach einzelnen Patienten getrennt aufgezeichnet.

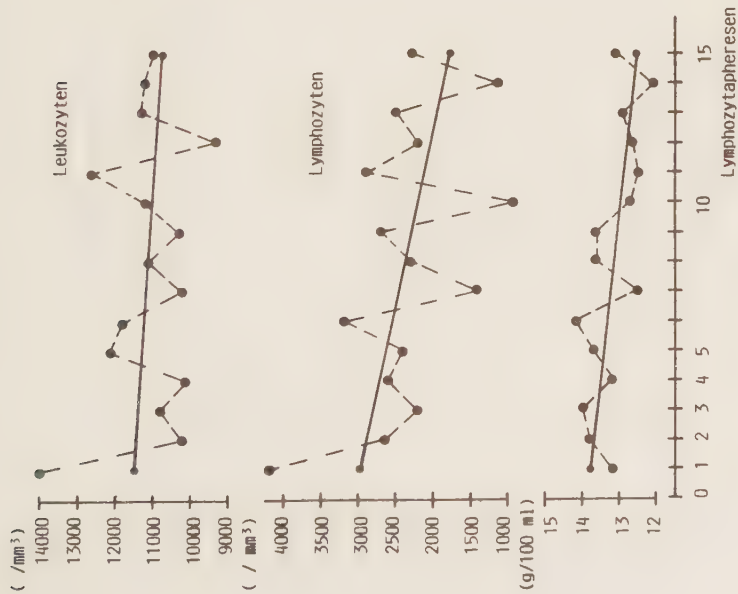


Abb.11: Patient 1

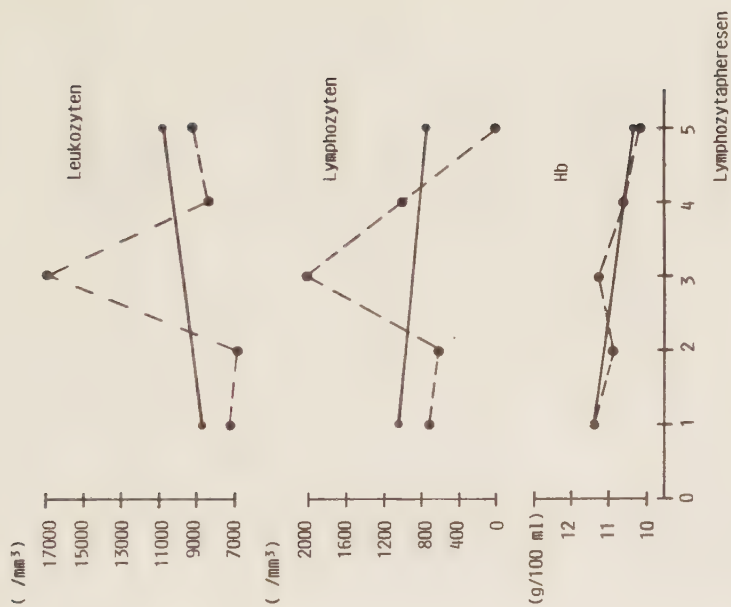


Abb.12: Patient 2

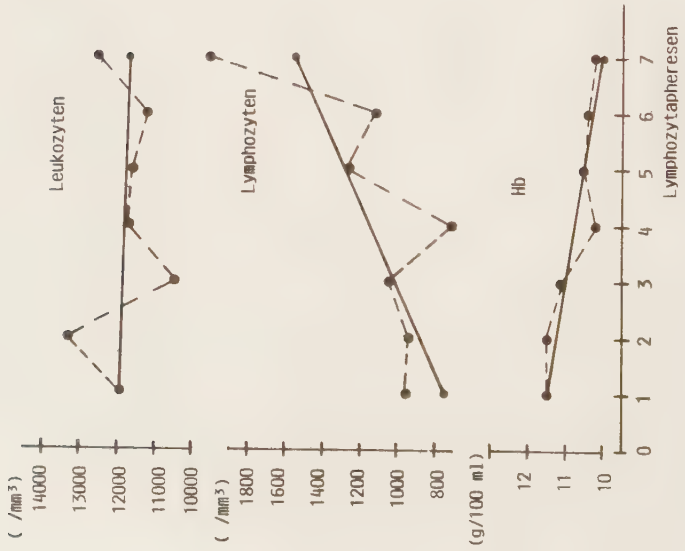


Abb.13: Patient 3

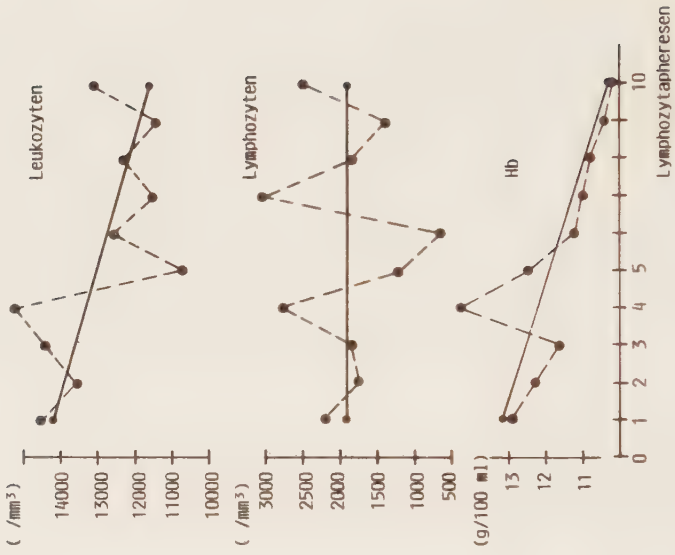


Abb.14: Patient 4

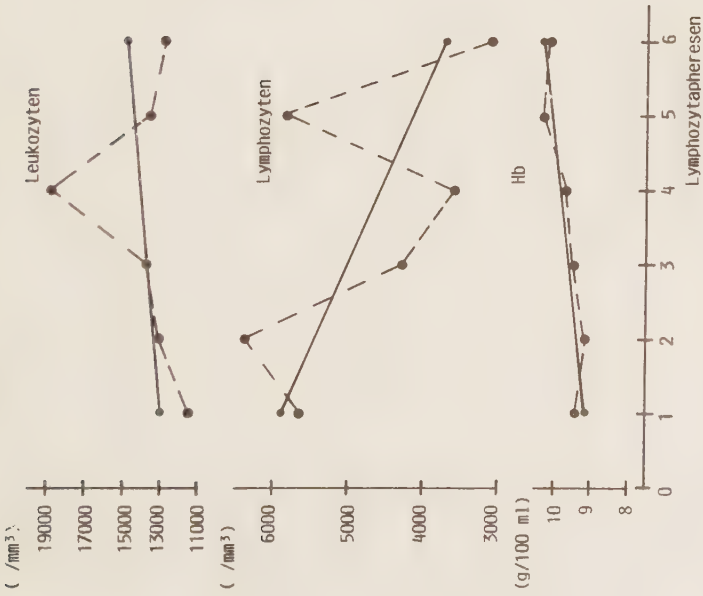


Abb.15: Patient 5

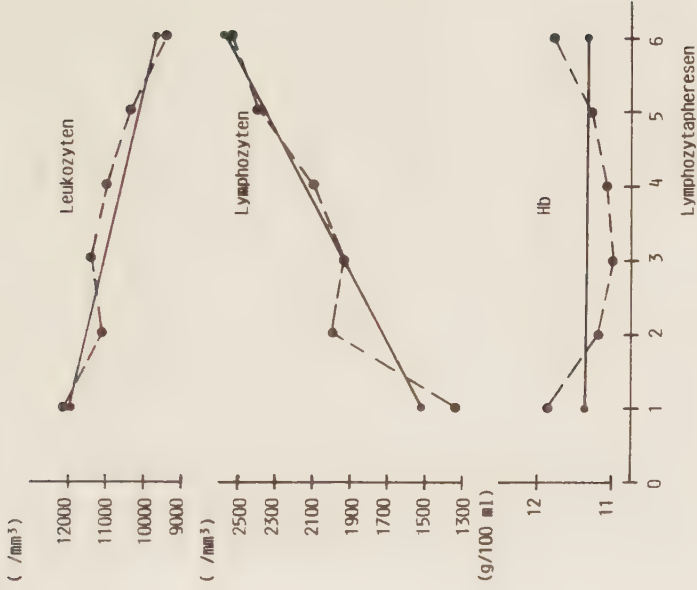


Abb.16: Patient 6

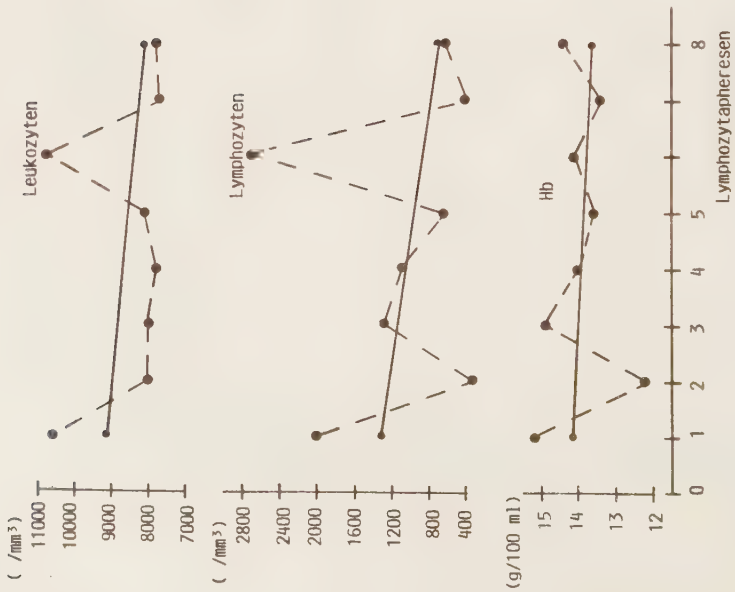


Abb. 17: Patient 7

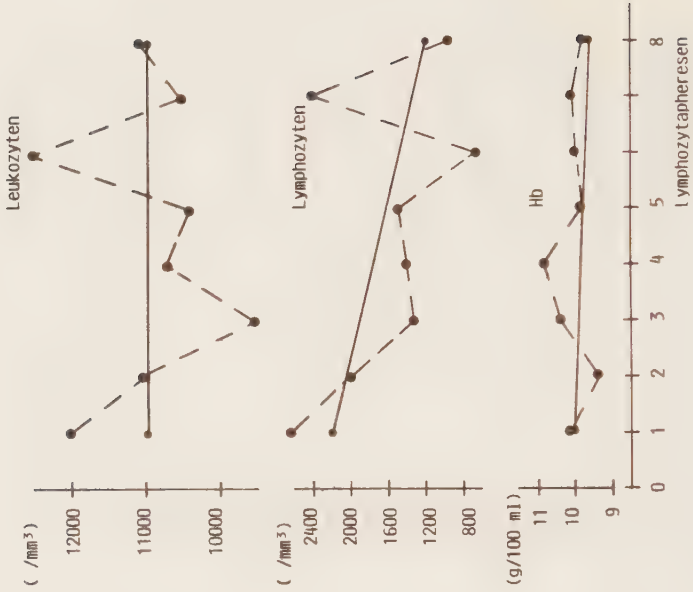


Abb. 18: Patient 8

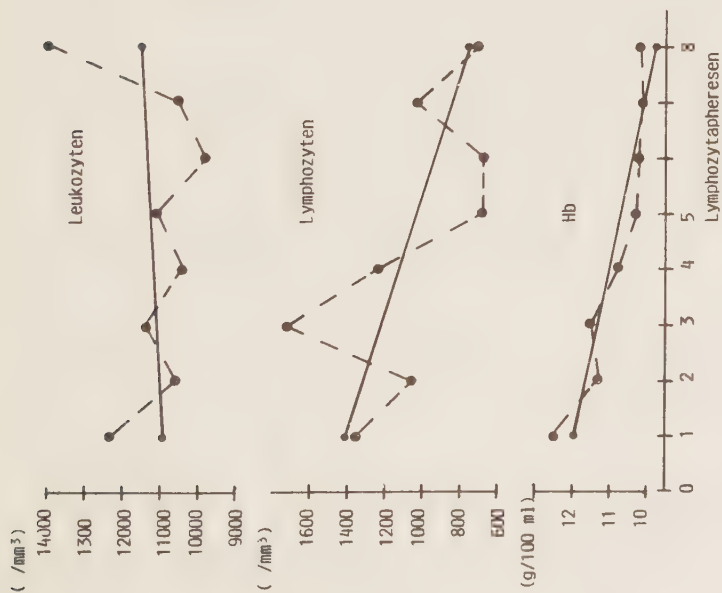


Abb. 19: Patient 9

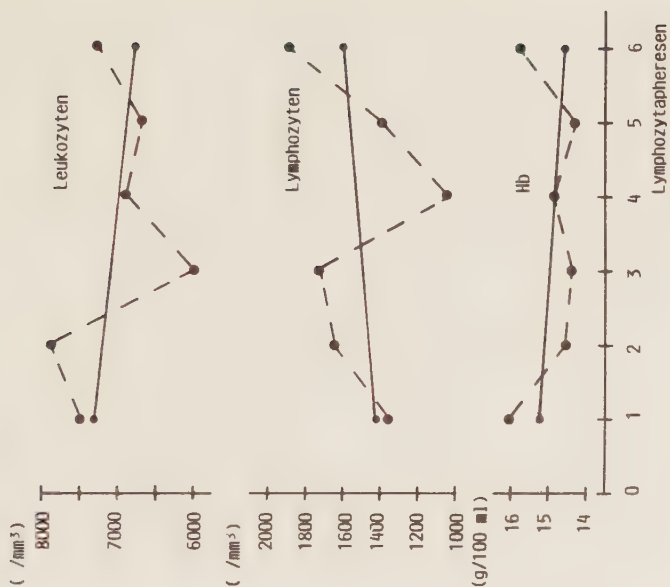


Abb. 20: Patient 10

Patient:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
Leuko- zyten (/mm ³)	11600 10800 -7%	8200 10800 +32%	12000 11700 -3%	14500 11600 -20%	12600 15000 +19%	12500 9800 -22%	9300 8100 -13%	11000 11000 ± 0	10900 11500 +6%	7400 6800 -8%	11000 $\pm$ 2163 10710 $\pm$ 2207 1,6 $\pm$ 16,9
Lympho- zyten (/mm ³)	3100 1800 -42%	1100 800 -27%	600 1500 +150%	1900 1900 ± 0	6300 3700 -41%	1300 2600 +100%	1400 900 -36%	2200 1200 -46%	1500 700 -54%	1400 1600 +14%	2080 $\pm$ 1630 1670 $\pm$ 919 Anstieg: +88 $\pm$ 69 Abfall: -41 $\pm$ 9
Hb (g/100ml)n	13,9 12,6 -9%	11,7 10,3 -12%	11,7 10,0 -15%	13,5 10,3 -24%	9,0 10,3 +14%	11,4 11,4 ± 0	14,2 13,7 -4%	10,1 10,0 -1%	12,3 9,8 -20%	15,4 14,6 -5%	12,3 $\pm$ 2,0 11,3 $\pm$ 1,7 -7,6 $\pm$ 11,0

v = vorher

n = nachher

Tab.8: Wichtige Blutbildparameter vor und nach der Behandlung

Patient:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
Leuko- zyten ($\times 10^9$)	max.	21,8	6,7	6,6	11,4	7,8	15,4	8,4	6,3	8,1	$10,2 \pm 4,9$
	min.	7,1	2,9	1,5	2,4	3,1	5,0	4,3	3,3	6,6	$3,9 \pm 1,8$
	insg.	183,3	21,0	26,9	62,2	27,6	62,3	55,5	39,2	44,0	$57,0 \pm 46,7$
Lymfo- zyten ($\times 10^9$)	max.	17,2	5,1	4,0	10,8	6,3	10,8	6,2	4,2	6,3	$7,7 \pm 4,1$
	min.	2,1	2,0	0,8	1,7	2,8	4,9	1,9	2,4	5,4	$2,6 \pm 1,4$
	insg.	135,1	15,4	14,8	43,5	23,9	48,1	33,3	26,6	33,9	$40,6 \pm 34,9$
Mono- zyten ($\times 10^9$)	max.	3,49	0,65	0,28	3,04	1,24	2,31	3,28	2,20	1,10	$1,87 \pm 1,15$
	min.	0,07	0,06	0,03	0,13	0,14	0,09	0,1	0,4	0,07	$0,12 \pm 0,11$
	insg.	17,38	1,81	0,97	11,5	3,03	5,17	8,52	9,51	3,94	$6,50 \pm 5,17$
Anzahl der Apheresen	15	5	7	10	6	6	6	8	8	6	$7,9 \pm 2,9$

Tab.9: Zellausbeute der Lymphozytapherese

2.2. Veränderungen der klinischen und laborchemischen Parameter

2.2.1. Klinik

Die für die Therapiebewertung kontrollierten klinischen Parameter (subjektive Schmerzskala, GRIP, Morgensteifigkeit, RITCHIE-Index) wurden durch die Behandlung insgesamt günstig beeinflusst. Vor allem die Dauer der Morgensteife und der Gelenkindex besserten sich durch die Therapie. Im einzelnen zeigten sich folgende Veränderungen:

Schmerzskala: Die Einschätzung der momentanen Schmerzhaftigkeit der Erkrankung erfolgte durch den Patienten selbst. Im Durchschnitt zeigte sich ein Abfall um fünf Punkte (+20 bis -20). Die Einzelauswertung ergab eine Besserung in sechs Fällen, zwei Patienten wiesen eine Zunahme der Schmerzsymptomatik auf, zwei zeigten keine Veränderung. (Abb.21, Tab.10)

Griffstärke (= GRIP): Die an beiden Händen gemessene und anschließend gemittelte Griffstärke lag vor Therapiebeginn bei durchschnittlich 93 mmHg (43-165), nach Abschluß der Behandlung bei 100 mmHg (53-180). Bei zwei Patienten verringerte sich die Griffstärke im Therapieverlauf. (Abb.22, Tab.10)

Morgensteifigkeit: Die Dauer der Morgensteifigkeit war insgesamt rückläufig. Während vor der Therapie eine Morgensteife von durchschnittlich 1,9 Stunden (1-5) angegeben wurde, fand sich bei Therapieende eine Zeitspanne von 1,2 Stunden (0-4). Bei drei Patienten blieb die Länge der Morgensteifigkeit unverändert. (Abb.23, Tab.10)

RITCHIE-Index: Die Anzahl und das Ausmaß der von der Krankheit betroffenen Gelenke wurde mit Hilfe des RITCHIE-Index bewertet. Durchschnittlich 43 (28-54) betrug die Punktzahl vor Therapiebeginn. Nach Abschluß der Behandlung war ein Rückgang um fünf Punkte (-14 bis +15) auf 38 Einheiten (29-56) zu verzeichnen. Einzeln ausgewertet waren sieben Patienten gebessert, einer unverändert und zwei hatten sich verschlechtert. (Abb.24, Tab.10)

Insgesamt besserten sich im Durchschnitt gesehen alle klinischen Parameter, wobei das Ausmaß von Patient zu Patient zum Teil äußerst unterschiedlich war.

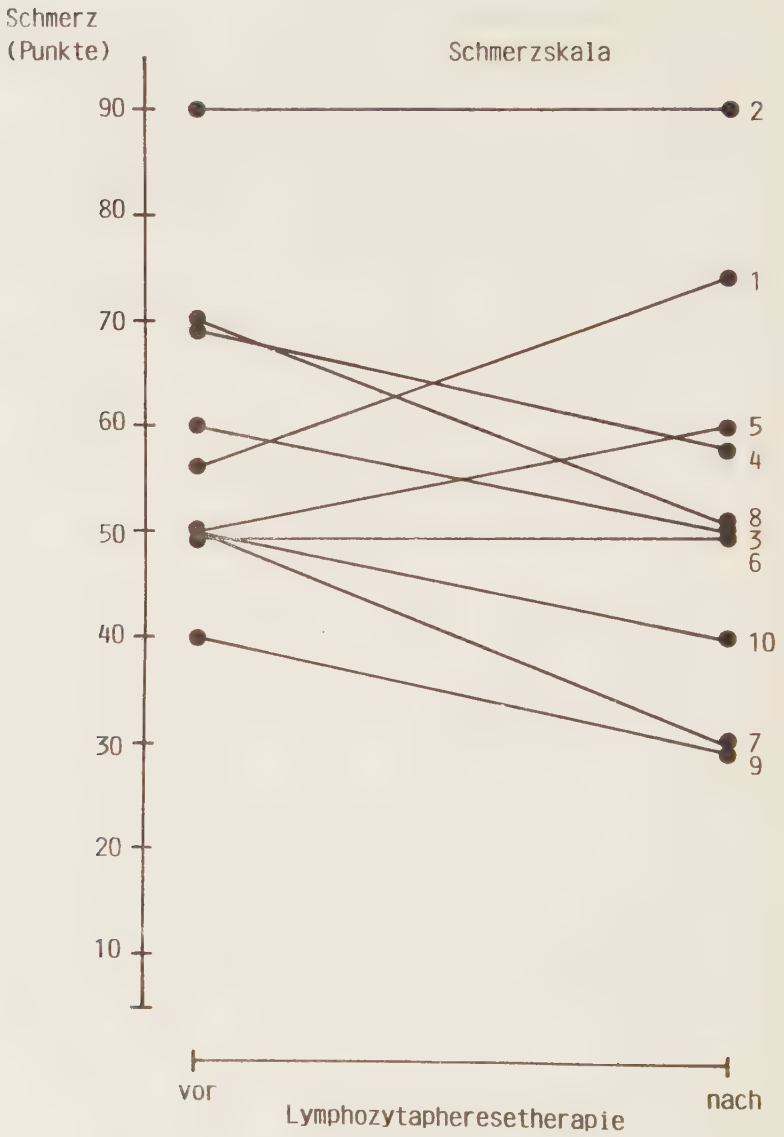


Abb.21: Schmerzskala

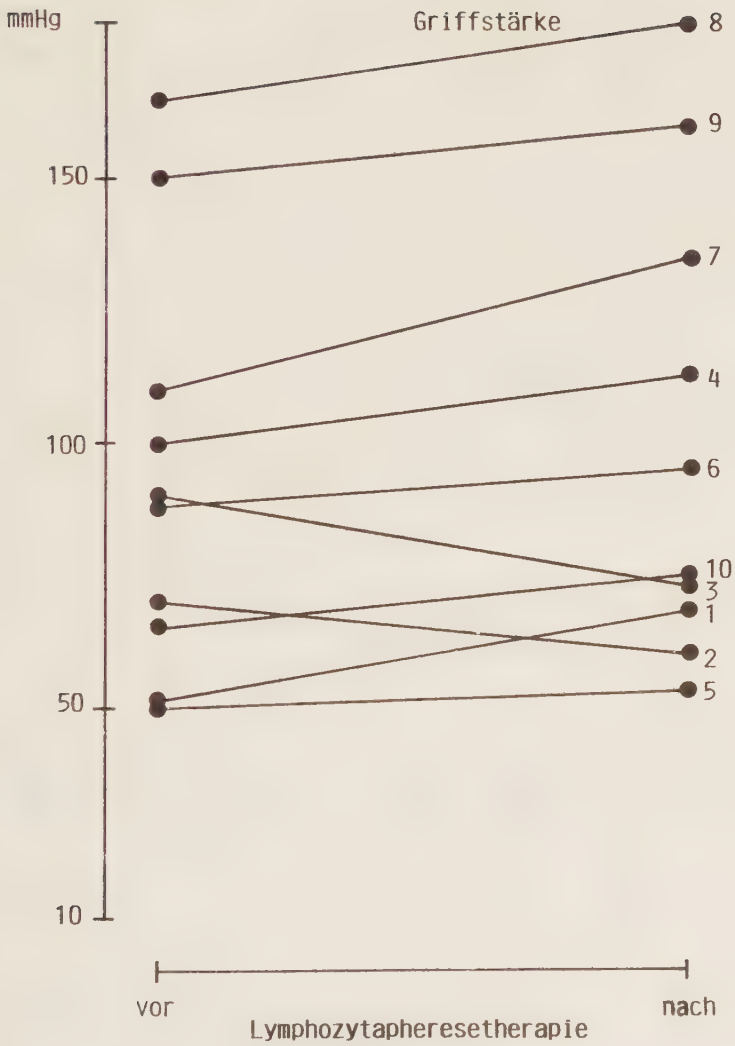


Abb.22: Griffstärke

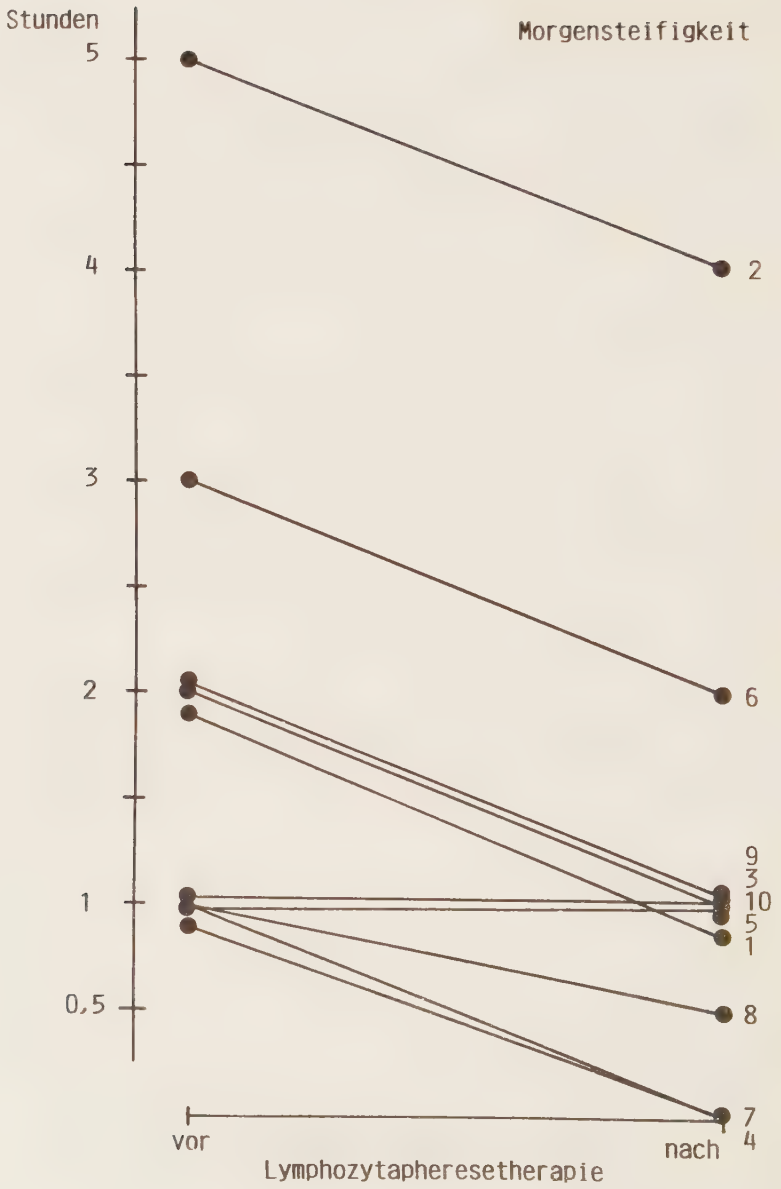


Abb.23: Morgensteifigkeit

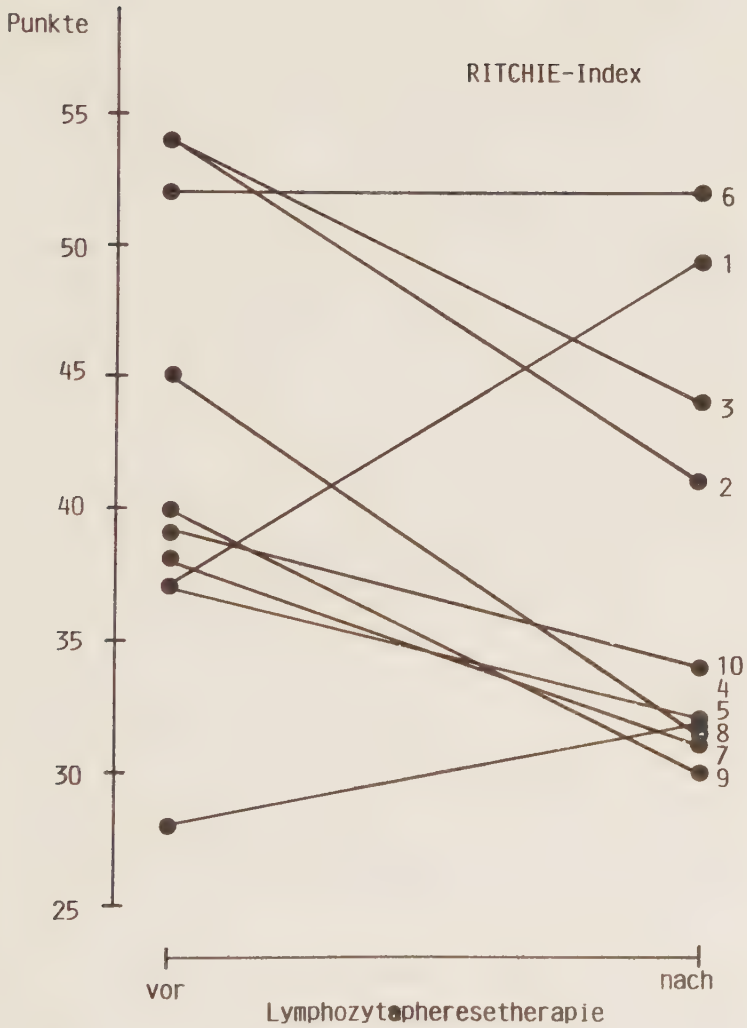


Abb.24: RITCHIE-Index

Patient:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
Schmerz- skala (Punkte)	60	90	60	70	50	50	50	70	40	50	$59,0 \pm 14,5$
	80	90	50	60	60	50	30	50	30	40	$54,0 \pm 19,6$
	+20	± 0	-10	-10	+10	± 0	-20	-20	-10	-10	$-5,0 \pm 12,7$
GRIP (mmHg)	43	70	90	100	50	88	110	165	150	65	$93,1 \pm 40,0$
	55	60	78	113	53	95	135	180	160	75	$100,4 \pm 45,2$
	+12	-10	-12	+13	+3	+7	+25	+15	+10	+10	$7,3 \pm 11,2$
Morgen- steife (h)	2	5	2	1	1	3	1	1	2	1	$1,9 \pm 1,3$
	1	4	1	0	1	2	0	0,5	1	1	$1,2 \pm 1,2$
	-1	-1	-1	-1	± 0	-1	-1	-0,5	-1	+0	$-0,8 \pm 0,4$
RITCHIE- Index (Punkte)	41	54	54	37	28	52	38	45	40	39	$42,8 \pm 8,5$
	56	41	44	32	32	52	31	31	29	34	$38,2 \pm 9,6$
	+15	-13	-10	-5	+4	± 0	-7	-14	-11	-5	$-4,6 \pm 8,9$

Tab. 10: Klinische Parameter

2.2.2. Labor

Die laborchemischen und immunologischen Parameter blieben im Therapieverlauf weitgehend unverändert. Die Einzelauswertung zeigte folgende Ergebnisse:

Rheumafaktor (= RF): Alle Patienten waren vor Therapiebeginn RF-positiv ($\geq 1 : 64$). Durch die Therapie sank der RF-Titer durchschnittlich um 1,5 Titerstufen (+2 bis -4) ab. Bei zwei Patienten konnte ein RF-Anstieg im Blut beobachtet werden. Eine Patientin wurde durch die Behandlung RF-negativ. (Abb.26, Tab.11)

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (= BKS): Insgesamt gesehen veränderte sich die Höhe der BKS nicht. Die nach einer Stunde abgelesenen Werte lagen im Mittel bei 49 mm (8 - 90). (Abb.25, Tab.11)

Immunologische Parameter: Bis auf eine Ausnahme wiesen alle Patienten vor Therapiebeginn eine erhöhte Anzahl von zirkulierenden Immunkomplexen (= ZIK) im peripheren Blut auf (Durchschnitt 45% : maximal 169% - minimal 5%). Durch die Lymphozytapherese konnte ein nicht nennenswerter Rückgang um durchschnittlich 6,9 Prozenteinheiten (+16 bis -27) erreicht werden. Bei Therapieende befanden sich drei Patienten im Normbereich (vorher:1 Patient), alle anderen hatten weiterhin erhöhte ZIK. (Tab.11)

Bei den meisten Patienten (acht negative - zwei positive) waren zu Behandlungsbeginn keine antinukleären Faktoren (= ANF) feststellbar. Nach Abschluß der Therapie zeigte nur noch ein Patient ein positives Ergebnis.

Die Serumkomplementspiegel (C_3 , C_4) bewegten sich nur unbedeutend:

C_3 :	vorher	$\bar{x} \pm s = 170,1 \pm 28,0$	(mg/dl)
	nachher	$\bar{x} \pm s = 166,3 \pm 38,1$	"

C_4 :	vorher	$\bar{x} \pm s = 30,3 \pm 10,5$	(mg/dl)
	nachher	$\bar{x} \pm s = 28,9 \pm 23,8$	"

Gesamteiweiß und Elektrophorese: Die Lymphozytapheresetherapie ging in der Regel mit einem leichten Abfall des Gesamteiweißes einher. Der durchschnittliche Verlust pro Patient betrug dabei 0,5 g% (+0,2 bis -0,9). Zwei Patienten wiesen einen leichten Eiweißanstieg auf. Die Differenzierung des Eiweißabfalls mit Hilfe der Elektrophorese zeigte eine Verringerung des Albuminanteils im Durchschnitt um 0,1 g% (+1,2 bis -1,2). Der Anteil der Gammaglobuline nahm durchschnittlich um 0,2 g% (+0,4 bis -0,9) ab.

Immunglobuline (quant.): Der Verlust der Gammaglobuline teilte sich wie folgt auf: Der IgG-Spiegel sank von durchschnittlich 1500 mg% (750-2400) auf 1400 mg% (650-2340) ab. Dies entspricht einem Rückgang im Mittel um ca. 10 - 15%. Die Immunglobuline vom IgM-Typ veränderten sich nur unwesentlich (-2,5%). Die IgA-Konzentration verringerte sich am stärksten (IgA: - 16%).

Serumeisen:

vorher: $\bar{x} \pm s = 59 \pm 71 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$
nachher: $\bar{x} \pm s = 51 \pm 65 \text{ "}$

Alkalische Phosphatase:

vorher: $\bar{x} \pm s = 188 \pm 90 \text{ U/l}$
nachher: $\bar{x} \pm s = 150 \pm 60 \text{ "}$

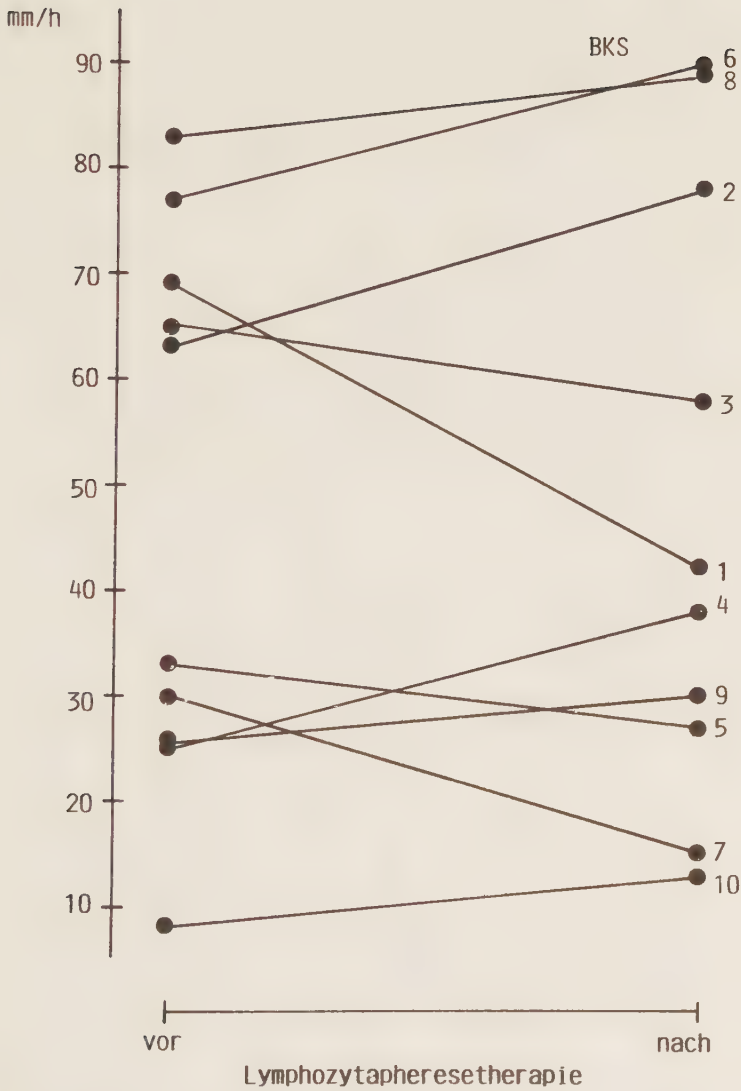


Abb.25 : Blutkörperchensenkgeschwindigkeit (= BKS)

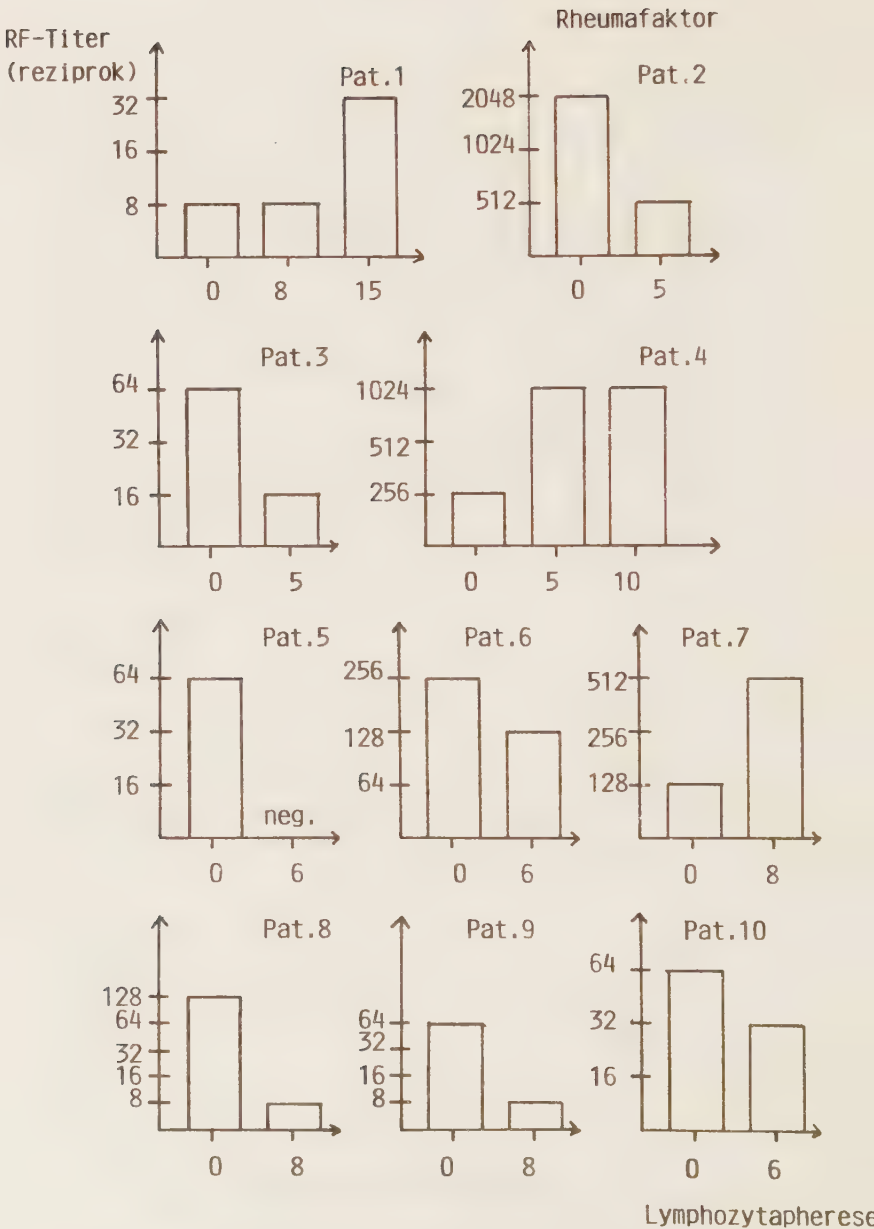


Abb.26: Rheumafaktor

Patient:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
RF (reziprok) Titerstufen	v	32	2048	64	256		128	128	64	64	
	n	8	512	16	1024	4(=neg.)	512	8	8	32	
		-2	-2	-2	+2	-4	+2	-4	-3	-1	$-1,5 \pm 2,1$
BKS (mm/h)	v	74	63	65	33	77	30	83	25	8	$49,1 \pm 26,1$
	n	46	78	58	46	90	15	89	30	13	$49,2 \pm 28,9$
		-28	+15	-7	+13	-5	-15	+6	+5	+5	$0,2 \pm 13,8$
ZIK (%)	v	33	88	24	22	5	59	15	169	13	$44,9 \pm 50,2$
	n	6	80	27	13	6	42	23	152	9	$39,5 \pm 45,5$
		-27	-8	+3	-9	+1	-17	+8	-17	-4	$-5,4 \pm 12,9$

Tab.11: Wichtige Laborwerte

2.3. Einfluß der Lymphozytapherese auf die Lymphozytenfunktion

Für die Auswahl der in Frage kommenden Patienten und um den Einfluß der Lymphozytapherese auf das Immunsystem beurteilen zu können, wurde die Lymphozytenfunktion mit Hilfe von Lymphozytenstimulationstests untersucht. Anhand von antigenstimulierten Lymphozytenkulturen konnte die Zellproliferationssteigerung sowie die antigenspezifische Aktivierung von Zellen studiert werden.

Zunächst untersuchten wir die Stimulierbarkeit von Lymphozyten durch Antigene an Gesunden. Die bei dieser nicht standardisierten Kontrollgruppe (11 Männer, 11 Frauen) erzielten Ergebnisse stellten sich wie folgt dar:

(Abb.27, 28)

- Stimulierung mit SKSD : $\bar{x} \pm s = 3995 \pm 2004$ cpm

- " " TT : $\bar{x} \pm s = 8732 \pm 3286$ "

Aus methodischen Gründen differenzierten wir anhand dieser Resultate zwischen anerger ($< \bar{x} - s$), normerger ($= \bar{x} + s$) und hypererger ($> \bar{x} + s$) Immunantwort. (Abb.27, 28)

Aufgrund der Beobachtung, daß Patienten mit einem anergen Ergebnis im Lymphozytenstimulationstests eine signifikante bessere Ansprechrate bei der Lymphozytapheresebehandlung aufweisen sollen (154), untersuchten wir 48 für die Therapie in Frage kommende Patienten (36 Frauen, 12 Männer) mit cP im Hinblick auf ihre Lymphozytenfunktion. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Kontrollgruppe fanden wir bei den cP Patienten im Durchschnitt sowohl für SKSD als auch für TT eine geringere Stimulierbarkeit der Lymphozyten: (Abb.27, 28)

- Stimulierung mit SKSD : $\bar{x} \pm s = 2721 \pm 2842$ cpm

- " " TT : $\bar{x} \pm s = 2671 \pm 3072$ "

Besonders deutlich war der Unterschied bei den TT stimulierten Lymphozytenkulturen (-70%).

Aus der Gruppe von 30 Patienten, die entweder auf SKSD bzw. TT oder auf beide Antigene eine, nach der oben aufgeführten Einteilung, anerge Reaktion zeigten, wurden neun Patienten für die Lymphozytapheresebehandlung ausgewählt, die darüber hinaus die eingangs erwähnten Kriterien erfüllen mußten. Bis auf eine Patientin, welche auf TT-Stimulierung ein normerges Verhalten aufwies, fand sich bei allen anderen therapierten Patienten vor Behandlungsbeginn eine anerge Immunantwort auf beide Antigene: (Abb.27, 28)

- Stimulierung mit SKSD : $\bar{x} \pm s = 734 \pm 346$ cpm
- " " " TT : $\bar{x} \pm s = 1324 \pm 1968$ "

Die Lymphozytenfunktion wurde bei den meisten Patienten vor Therapiebeginn mehrmals untersucht.

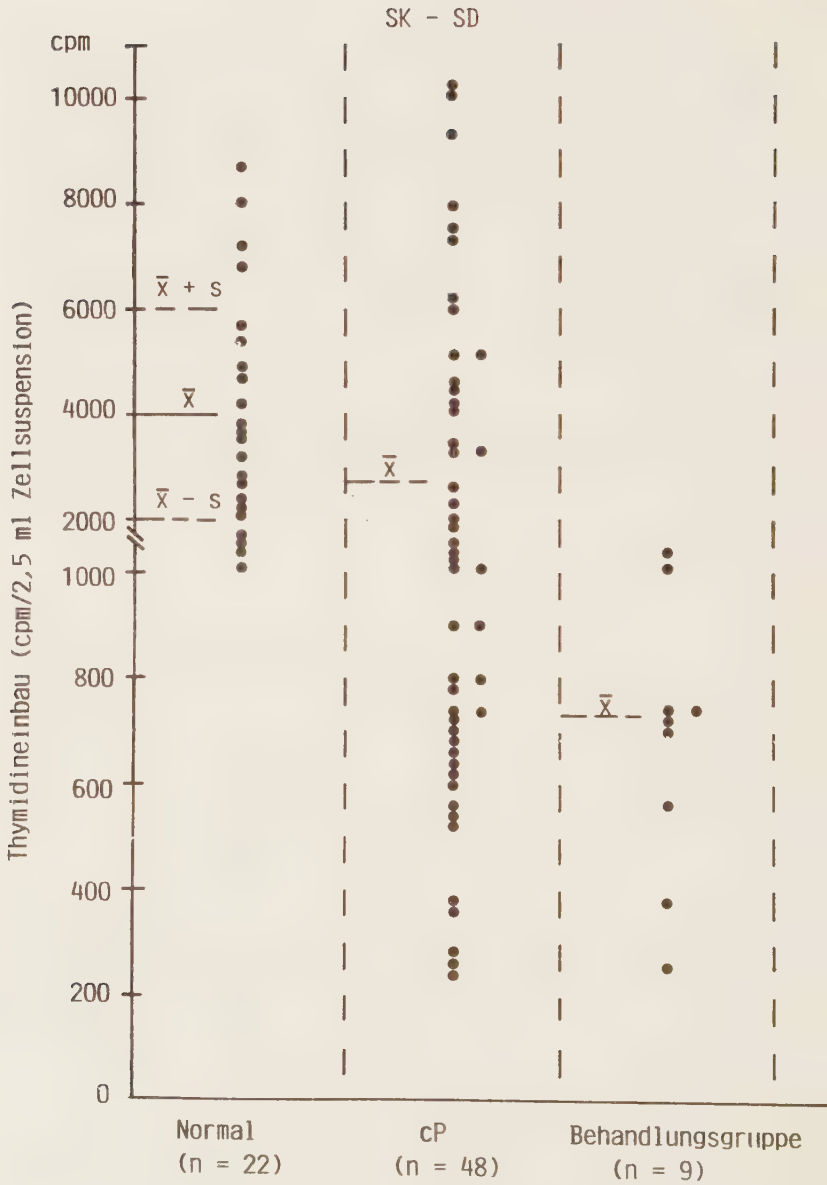


Abb.27: Antigenstimulation mit Antigen SK - SD

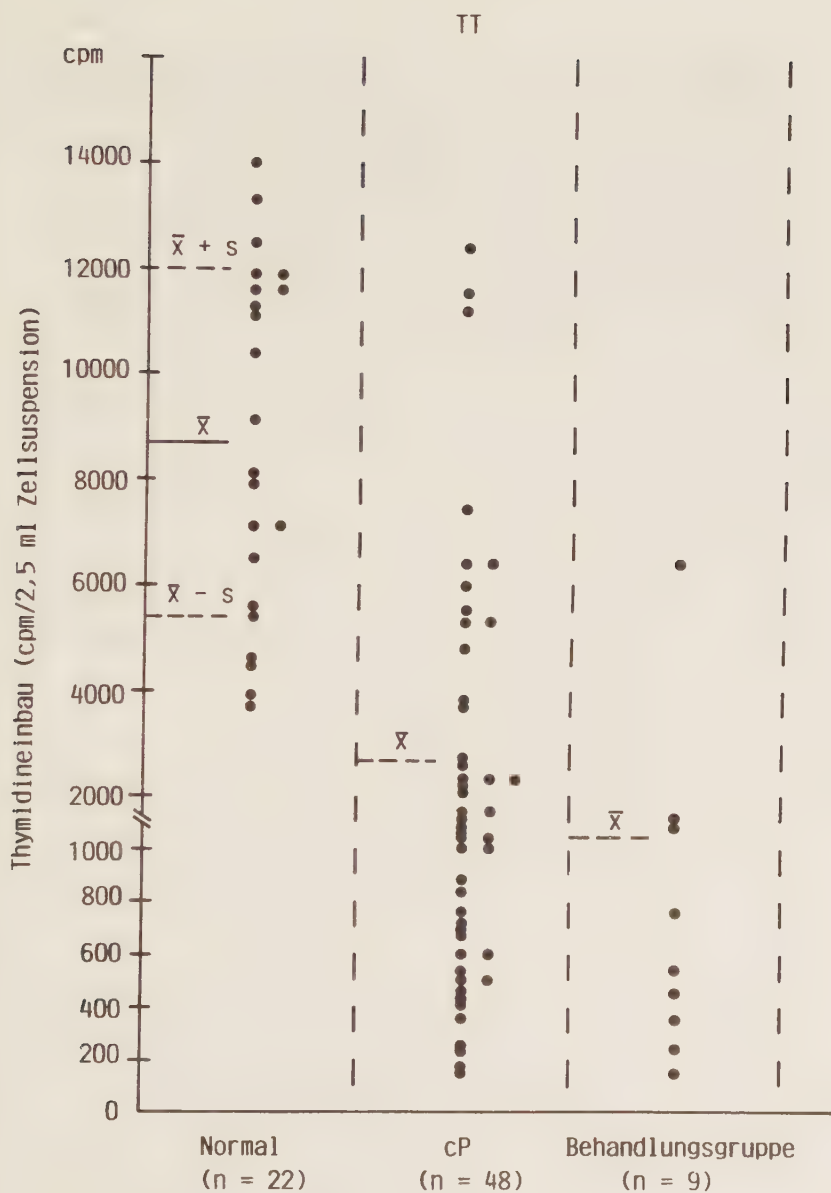


Abb.28: Antigenstimulation mit TT

Die antigenspezifische Lymphozytenproliferation zeigte nach Abschluß der Lymphozytapheresebehandlung im allgemeinen einen Anstieg. Im Durchschnitt konnten wir gegenüber den Ausgangswerten (= vor Apherese) bei SKSD eine Steigerung um das ca. achtfache, bei TT um das zwölfwache feststellen. Einzeln ausgewertet zeigte sich eine Zunahme der Lymphozytenfunktion bei sieben von neun untersuchten Patienten (Ausgangswert Patient 1 wurde nicht bestimmt). Die erhöhte Antigenstimulierbarkeit lag bei diesen Fällen für SKSD zwischen + 60% und + 300%, für TT zwischen + 80% und + 4500%. Bei zwei Patienten konnte ein leichter Rückgang der Lymphozytenaktivierung dokumentiert werden. Ein Zusammenhang mit der in diesen beiden Fällen niedrigen Anzahl von Lymphozyten im peripheren Blut vor Therapiebeginn (600 bzw. 1100 pro mm³) erscheint möglich.

Patienten, bei denen eine gute klinische Besserung nach Abschluß der Therapie feststellbar war (Patient 7, 8, 9), wurden im Therapieverlauf normerg; sie zeigten die ausgeprägteste Steigerung der Lymphozytenproliferation:

SKSD: $\bar{x} \pm s = 1691 \pm 1380\%$

TT: $\bar{x} \pm s = 2718 \pm 2762\%$

Bei Patienten mit weniger starkem Anstieg, bzw. Rückgang der antigenspezifischen Zellaktivierung fand sich eine zum Teil nur geringe Verbesserung der Beschwerden (Patienten 2, 4, 5, 6, 10) oder keine Veränderung (Patienten 1, 3).

Der **Nachüberwachungszeitraum** mit Kontrollen der Lymphozytenfunktion nach 1,5, 3, 6, 12 Monaten betrug bis jetzt im Durchschnitt 9,4 Monate (1,5 - 23 Monate). Patienten, bei denen nach Abschluß der Lymphozytapheresebehandlung eine gesteigerte Lymphozytenfunktion nachweisbar war, zeigten in der posttherapeutischen Phase eine Abnahme der Lymphozytenaktivierung.

Das Ausgangsniveau wurde nach ca. sechs Monaten wieder erreicht. Eine der beiden Patientinnen mit Rückgang der Lymphozytenproliferation nach Therapieende wies in der Nachüberwachungsphase (12 Monate) auch weiterhin eine verminderte antigenspezifische Zellaktivierung auf; bei der zweiten Patientin war im weiteren Verlauf eine leichte Zunahme der Lymphozytenfunktion gegenüber dem Ausgangswert feststellbar.

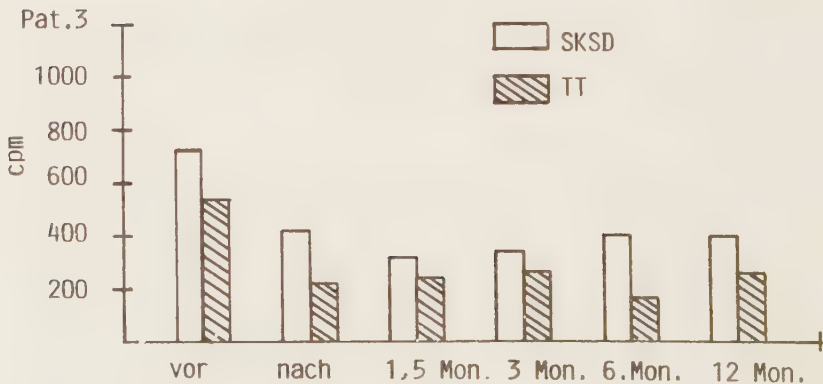
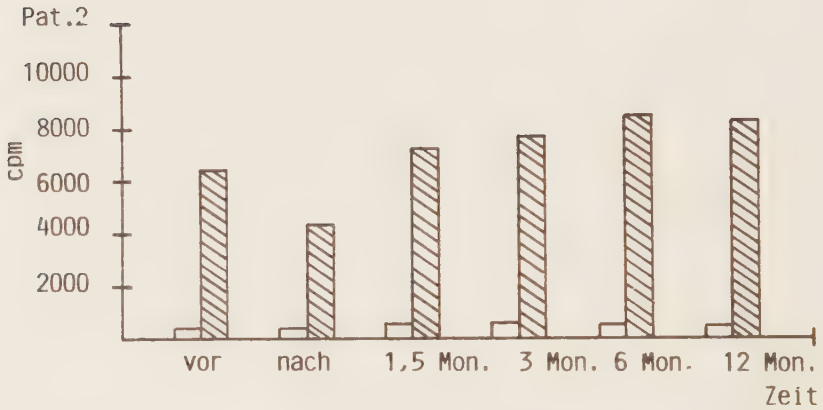
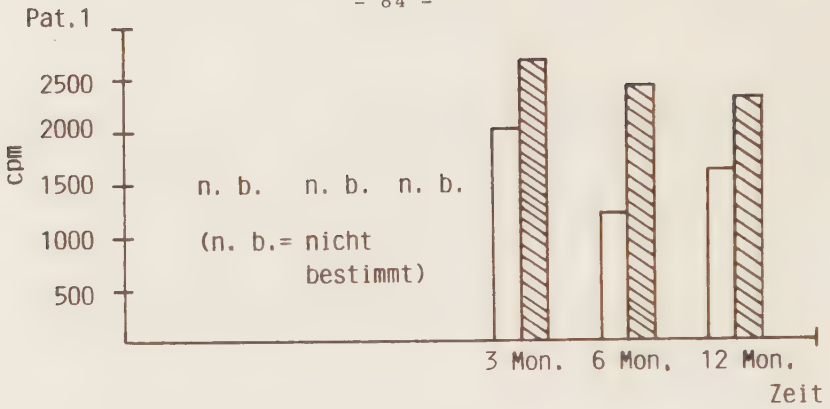
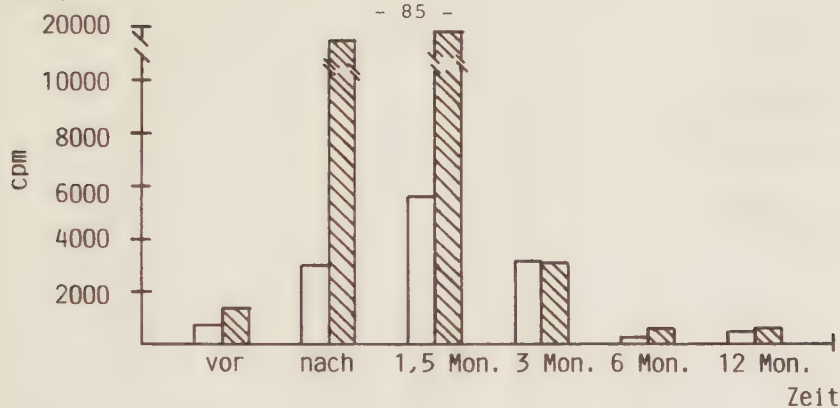
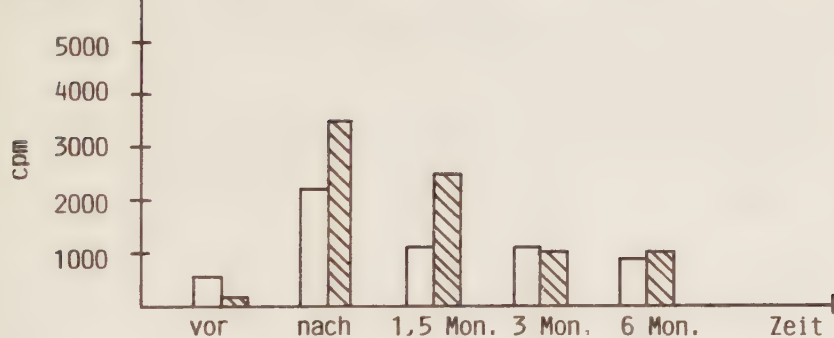


Abb. 29 Lymphozytenfunktion in der Nachüberwachungsphase: Pat. 1 - 3

Pat.4



Pat.5



Pat.6

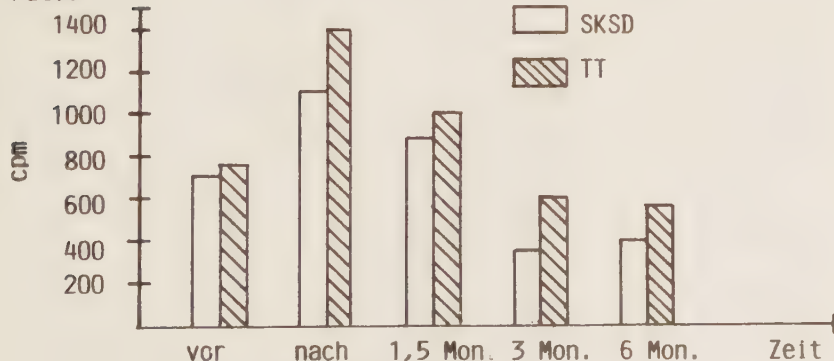
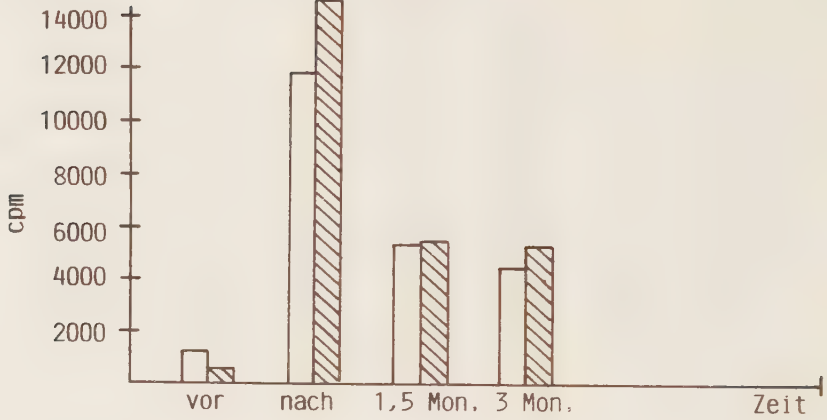


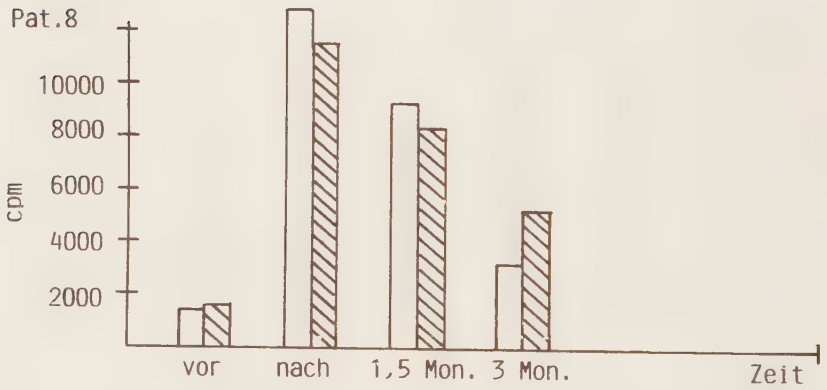
Abb.30 Lymphozytenfunktion in der
Nachüberwachungsphase: Pat. 4 - 6

Pat. 7

- 86 -



Pat. 8



Pat. 9

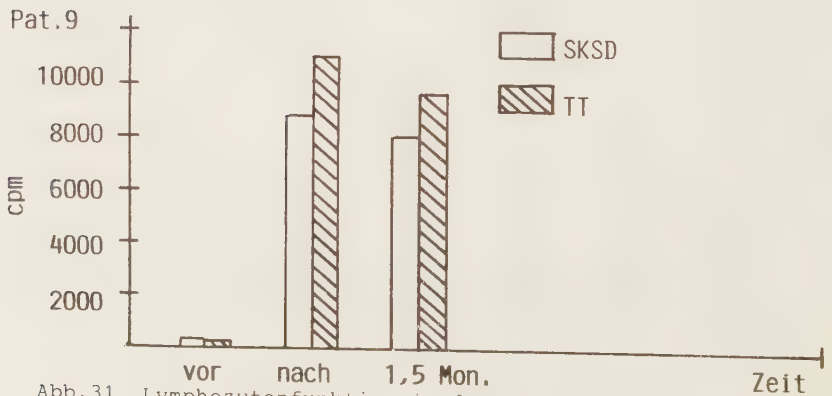


Abb. 31 Lymphozytenfunktion in der Nachüberwachungsphase: Pat. 7 - 9

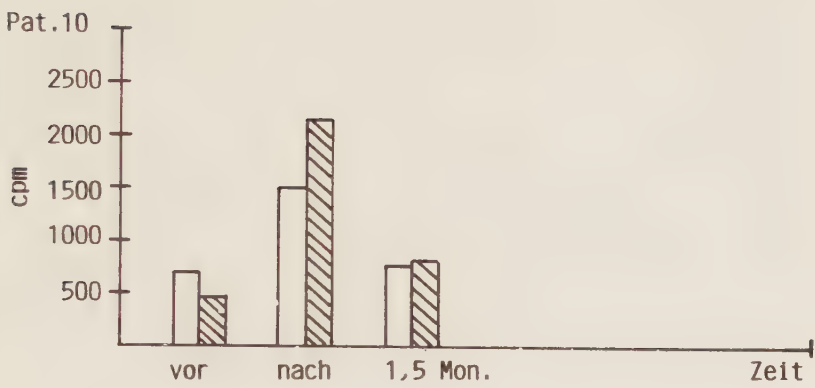


Abb.32 Lymphozytenfunktion in der
Nachüberwachungsphase: Pat. 10

Patient:	vorher	nachher	Veränderung %	1,5 Mon.	3 Mon.	6 Mon.	12 Mon.	Nachüberwachungs- zeitraum (Mon.)
1 SKSD TT	n.b.	n.b.	—	n.b.	2700	2400	2300	23
	n.b.	n.b.	—	n.b.	2000	1200	1600	
2 SKSD TT	380	440	+16	640	600	540	420	15
	6400	4300	-33	7200	7600	8400	8200	
3 SKSD TT	720	420	-42	360	340	400	400	13
	540	220	-59	240	260	160	260	
4 SKSD TT	740	17400	+2251	19600	3200	340	520	12
	1400	3000	+114	5600	3100	600	580	
5 SKSD TT	560	2200	+293	1100	1100	900	—	9
	160	3500	+2088	2500	1000	960	—	

Tab.12: Lymphozytenstimulationstests (Verlaufskontrollen) 1

Patient:	vorher	nachher	Veränderung %	1,5 Mon.	3 Mon.	6 Mon.	12 Mon.	Nachüberwachungs- zeitraum (Mon.)
6	SKSD	700	+57	880	350	400	—	7
	TT	760	+84	1000	600	580	—	
7	SKSD	1100	+973	5300	4400	—	—	5,5
	TT	460	+3052	5400	5200	—	—	
8	SKSD	1400	+814	9200	3200	—	—	5
	TT	1600	+619	8300	5200	—	—	
9	SKSD	260	+3285	8000	—	—	—	2,5
	TT	240	+4483	9600	—	—	—	
10	SKSD	680	+121	760	—	—	—	1,5
	TT	440	+423	810	—	—	—	
$\bar{x} \pm s$	SKSD	734 $\pm$ 346	+ 863 $\pm$ 1166	—	—	—	—	$\bar{x}$ = 9,4 Monate (max. 23 Mon. min. 1,5 Mon.)
	TT	1324 $\pm$ 1968	+1197 $\pm$ 1638	—	—	—	—	

Tab.13: Lymphozytenstimulationstests (Verlaufskontrollen) 2

2.4. Langzeitergebnisse

Alle Patienten wurden nach dem oben genannten Schema nachuntersucht. Die Nachüberwachungsphase ist bis dato nur bei einem Teil der Patienten abgeschlossen. Bei vier Patienten liegen alle Ergebnisse der posttherapeutischen Phase vor. In zwei Fällen können wir einen Zeitraum von sechs Monaten, bei zwei weiteren Patienten einen von drei Monaten überblicken. Die letzten beiden Teilnehmer unserer Studie weisen eine nur relativ kurze Beobachtungszeit von sechs Wochen auf. Die Bewertung des Krankheitsverlaufs nach der Lymphozytappheresetherapie erfolgte anhand der oben genannten Kriterien. Die aussagekräftigen Parameter sind im folgenden Abschnitt zusammengefaßt. (Tab.14 - 16) Die Ergebnisse der nicht aufgeführten Laborwerte zeigten keine nennenswerten Veränderung.

a) Klinische Parameter

Schmerzskala: In der frühen Nachüberwachungsphase (bis drei Monate) gaben sieben Patienten eine zunehmende Verbesserung ihrer Schmerzsymptomatik an. In zwei Fällen war hingegen bereits sechs Wochen nach Therapieende eine Zunahme der Schmerzen festzustellen. Bei einer Patientin blieb das Ergebnis konstant. Die Endergebnisse bei vier Therapieteilnehmern nach 12 Monaten zeigten gegenüber den Ausgangswerten eine anhaltende Besserung in drei Fällen (-20 bis -50 Punkte); ein Patient verschlechterte sich geringfügig (+10 Punkte).

Morgensteifigkeit: In den ersten drei Monaten nach Therapieende verringerte sich die Dauer der Morgensteifigkeit bei zwei Patienten (-0,25 bzw. -3,5 Stunden). In der Mehrzahl der Fälle war in dieser Nachüberwachungsphase eine Zunahme (4 Patienten) der Morgensteife (+0,25 bis + 1 Stunde) bzw. ein Gleichbleiben (4 Patienten) zu verzeichnen. Der Vergleich zwischen den Ausgangswerten und den 12-Monatsergebnissen

zeigt eine Verbesserung bei allen vier Patienten (-0,5 bis 4,5 Stunden).

RITCHIE-Index: Die mit Hilfe des RITCHIE-Index gemessene Krankheitsaktivität an den Gelenken besserte sich in den ersten drei Monaten nach Abschluß der Behandlung bei vier Patienten (-5 bis -19 Punkte). Vier Patienten zeigten in diesem Zeitraum eine Verschlimmerung des Krankheitsprozesses (+3 bis +9 Punkte). Die restlichen zwei Fälle zeigten keine Veränderung. Nach 12 Monaten war ein Patient auf das Ausgangsniveau (= vor Apherese) zurückgekehrt, die drei anderen Patienten wiesen gebesserte Werte auf (-5 bis -34 Punkte).

b) Laborparameter

BKS: Die nach sechs Wochen vorgenommene Kontrolle der BKS zeigte in fünf Fällen eine Zunahme der BKS (+4 bis + 12 mm/h), zwei blieben unverändert, bei drei Patienten war eine Verlangsamung der BKS nachweisbar (-8 bis -18 mm/h). Bei den länger beobachteten Patienten konnten wir in zwei Fällen nach Abschluß der Nachüberwachungsphase eine deutliche Verringerung der BKS (-37 bzw. -25 mm/h) feststellen. Die beiden anderen Patienten wiesen Werte wie vor Therapiebeginn auf.

Rheumafaktor: Die Veränderungen des RF-Titers in der posttherapeutischen Phase waren gering ausgeprägt (-2 bis + 2). In einem Fall war ein Ansteigen des Titers um sieben Stufen zu verzeichnen. Eine Korrelation zu den klinischen Parametern war nicht festzustellen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß über den Behandlungszeitraum hinaus ein Therapieeffekt nachzuweisen ist. Die endgültige Bewertung erfolgt nach Abschluß aller Nachüberwachungsergebnisse.

Im Vergleich zu den Resultaten vor Therapiebeginn zeigten die nach 12 Monaten untersuchten Patienten eine, wenn auch

z.T. unterschiedliche Besserung aller klinischen Parameter. Der Rückgang der BKS als entzündungsspezifischen Parameter unterstreicht diese Ergebnisse.

Die medikamentöse Therapie nach Abschluß der Lymphozytaphe-resebehandlung war nicht standardisiert. Neben nichtsteroidalen Antirheumatika und niedrig dosierten Kortikosteroiden verabreichten wir, in der Absicht den erzielten Therapieeffekt über einen gewissen Zeitraum zu erhalten, Basismedikamente. Fünf Patienten verordneten wir Azathioprin, bei drei weiteren wurde Azulfidine gegeben. Bei einer Patientin wurde ein erneuter Therapieversuch mit Gold gestartet, in einem Fall entschieden wir uns für Chloroquin.

Patient:	Schmerz- skala	GRIP	Morgen- steife	RITCHIE- Index	BKS (1.Stunde)	RF
Nr. nachher	80	55	1	56	46	1 : 8
1,5	50	58	1	43	58	1 : 8
3	50	73	0,75	37	34	1 : 16
6	60	70	1	35	43	1 : 16
12	70	73	1	41	37	1 : 16
nachher	90	60	4	41	78	1 : 512
1,5	60	93	1	35	68	1 : 1024
3	40	113	0,5	22	72	1 : 512
6	50	120	0,5	21	80	1 : 512
12	40	110	0,5	19	65	1 : 512
nachher	50	78	0	32	58	1 : 16
1,5	40	93	1	41	41	1 : 16
3	50	98	1	40	40	1 : 16
6	70	78	2	46	46	1 : 8
12 (Monate)	40	93	1,5	40	40	1 : 32

Tab.14: Ergebnisse der Nachüberwachungsphase (Pat. 1 - 3)

Patient:	Schmerz- skala	GRIP	Morgen- steife	RITCHIE- Index	BKS (1.Stunde)	RF
Nr. nachher 1,5 3 6 12 4	60	113	0	32	46	1 : 1024
	50	100	0	34	45	1 : 512
	50	120	0,25	35	40	1 : 512
	40	105	0	30	46	1 : 256
	40	100	0	32	35	1 : 256
nachher 1,5 3 6 5	60	53	1	32	27	neg.
	40	70	0,5	25	36	1 : 8
	50	60	1	27	37	—
	50	60	1	28	34	1 : 8
nachher 1,5 3 6 6 (Monate)	50	95	2	52	90	1 : 128
	40	97,5	1,5	43	102	—
	40	90	2	46	84	1 : 128
	60	70	1,5	47	112	1 : 128

Tab.15: Ergebnisse der Nachüberwachungsphase (Pat. 4 - 6)

Patient:	Schmerz- skala	GRIP	Morgen- steife	RITCHIE- Index	BKS (1.Stunde)	RF
Nr. nachher 7 1,5 3	30	135	0	31	15	1 : 512
	30	150	0,25	32	16	1 : 128
	—	—	—	—	—	—
nachher 8 1,5 3	50	180	0,5	31	89	1 : 8
	30	265	0,5	36	72	
	30	255	0,5	35	88	1 : 1024
9 nachher 1,5	30	160	1	29	30	1 : 8
	60	145	1	31	12	1 : 8
10 nachher 1,5 (Monate)	40	75	1	34	13	1 : 32
	50	55	2,5	43	22	1 : 32

Tab.16: Ergebnisse der Nachüberwachungsphase (Pat.7 - 10)

IV. Diskussion

Aufgrund unzureichender Kenntnisse über die Ätiologie und Pathogenese der cP ist eine Kausaltherapie noch nicht durchführbar und eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs, vor allem bei progredient-destruktiven Fällen, oft in nur unzureichendem Maße möglich (032). Die gegenwärtig zur Behandlung der cP eingesetzten sogenannten Basistherapeutika (vor allem Chloroquin, Gold, D-Penicillamin), die den Krankheitsprozeß günstig beeinflussen sollen, waren nicht das Ergebnis systemvoller Forschung, sondern reine Zufallsentdeckungen (046,074). Eine plausible Theorie der Krankheitsentstehung besagt, daß bei entsprechender genetischer Prädisposition sowie einer veränderten Immunantwort des Körpers die cP durch ein möglicherweise infektiöses Agens (= immunologisches Antigen) initiiert wird und anschließend einen chronischen Verlauf nehmen kann. Kausale Therapieansätze an jeder dieser Komponenten erscheinen theoretisch denkbar. Da bis heute ein krankheitsauslösendes Agens nicht gefunden werden konnte und genetische Untersuchungen keinen eindeutigen Erbgang erbrachten, versuchte man die veränderte Immunantwort auf verschiedene Art und Weise zu beeinflussen (031,083,098,165). Sowohl immunsuppressive Maßnahmen (z.B. Medikamente, Antilymphozytenserum,-globulin, physikalische Methoden, wie z.B. Ductus-thoracicus-Drainage, Lymphozytapherese) als auch immunstimulierende Substanzen (z.B. Levamisol, Thymopoetin, Thymosin, Interferon) wurden mit zum Teil sehr unterschiedlichen Erfolgen zur Behandlung therapieresistenter Patienten eingesetzt. Das vermehrte Vorkommen von vor allem T-Lymphozyten (zum Teil in aktiviertem Zustand) in Synovialmembran, Synovia und Rheumaknoten sowie der fehlende Zusammenhang zwischen IgG- und IgM-RF (= humorale Immunantwort) weisen auf eine vorrangige Bedeutung der zellulären Abwehr im Krankheitsprozeß der cP hin (080). Therapeutische Erfolge der genannten immunsup-

pressiv wirksamen Behandlungsmöglichkeiten, die in erster Linie die zellvermittelte Immunität beeinflussen, sind ein weiteres Indiz für die Rolle der Lymphozyten im Krankheitsverlauf (113,118). Die therapeutische Potenz dieser immunsuppressiven Mittel ist oft mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden (044). Das nebenwirkungsärmste Verfahren stellt dabei die Lymphozytapherese dar (039,061,156).

Wir erzielten im Rahmen unserer Lymphozytapheresestudie folgende Ergebnisse: Von den zehn therapierten Patienten zeigten drei Patienten einen guten, fünf einen weniger guten und die restlichen zwei keinen therapeutischen Erfolg. Erstaunlicherweise war bei einer durchschnittlich verabreichten Anzahl von acht Lymphozytapheresen (drei Apheresen pro Woche) mit einer Gesamtzahl von im Mittel 41×10^9 eliminierten Lymphozyten ($14,8 - 135 \times 10^9$) nur bei sieben Patienten ein Rückgang der lymphozytären Zellen im peripheren Blut feststellbar. Zwei Patienten, die mit einem Lymphozytenanstieg auf die Therapie reagierten, zeigten bereits vor Behandlungsbeginn niedrige Lymphozytenwerte ($600/1400$ pro mm^3). Dieser Anstieg der Lymphozyten könnte möglicherweise auf einer Umverteilung zwischen ortsständigen und zirkulierenden Lymphozyten beruhen. Ein therapeutischer Nutzen für diese Gruppe von Patienten konnte, wie zu vermuten war, nicht erzielt werden. Ein Patient mit unveränderten Lymphozytenwerten gehörte ebenfalls zu den therapeutischen Mißerfolgen. Der Erfolg der Behandlung korrelierte ansonsten nicht mit der Anzahl der eliminierten Lymphozyten. Obwohl im Durchschnitt pro Apherese $5,2 \times 10^9$ Lymphozyten entfernt wurden, war die Zellausbeute von Apherese zu Apherese unterschiedlich ($0,8 - 17,2 \times 10^9$ Lymphozyten). Dies ist zum einen auf die im Therapieverlauf abnehmende Anzahl von Zellen im peripheren Blut, zum anderen auf den unterschiedlich fördernden venösen Zugang zurückzuführen. Ein operativer Unterarmshunt

(z.B. Scribner-Shunt), der bei unseren Patienten vermieden wurde, könnte möglicherweise den Blutstrom zum Blutzellseparator homogener gestalten und höhere Fließraten erlauben. Der Nachteil dieses Shunts ist ein zusätzlicher operativer Eingriff bei bisher nicht ausreichend gesicherter Wirksamkeit der Apheresetherapie. Bei Patienten mit unzureichendem peripheren Venensystem (was bei cP-Patienten oft der Fall ist) würde das Anlegen eines Shunts nicht zu umgehen sein, da sonst diese Patientengruppe von vornherein von der Therapie ausgeschlossen bliebe.

Die pro Lymphozytapherese im Durchschnitt entfernten 5×10^9 Lymphozyten entsprechen einem Anteil von ca. 5% der zirkulierenden Lymphozyten. Dabei ist zu berücksichtigen, daß von den bei einem 70 kg schweren Menschen vorhandenen 10^{12} Lymphozyten nur 1% im Körper umherwandert, während der weitest- aus größte Teil ortsständig ist (161). Fehlendes Wissen über den Austausch zwischen sesshaften und im Blutkreislauf wandernden Zellen sowie die sicher von Patient zu Patient unterschiedliche Fähigkeit Lymphozyten neu zu produzieren, erschweren die Beurteilung der Auswirkung der Lymphozytapheresetherapie auf das lymphatische System.

Die durch die Lymphozytapherese mitentfernten und für die Pathogenese der cP ebenfalls wichtigen Monozyten scheinen für den Therapieeffekt nicht ausschlaggebend zu sein. Zum einen ist die Gesamtzahl der eliminierten monozytären Zellen äußerst gering (Durchschnitt $6,35 \times 10^9$ -min. $0,11 \times 10^9$ / max. $17,4 \times 10^9$), zum anderen war kein Einfluß auf die Monozytenzahl im peripheren Blut feststellbar.

Um den durch die Apherese erzielten therapeutischen Erfolg beurteilen zu können, müssen sowohl klinische als auch laborchemische Parameter herangezogen werden. Der unvorher-

sehbare Spontanverlauf der cP mit langen Remissionen und Aktivitätsphasen limitiert, vor allem bei kleiner Fallzahl, die endgültige Bewertung der Therapie. Die Patienten mit gutem Therapieerfolg zeigten in allen untersuchten klinischen Parametern (Schmerzskala, GRIP, Morgensteife und RITCHIE-Index) eine Besserung. Die im Durchschnitt nur geringe Zunahme der Griffstärke (+8 mmHg) dürfte mitunter auf die bei unseren Patienten durchwegs fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit Funktionsverlust einzelner Gelenke zurückzuführen sein. Die Dauer der Morgensteifigkeit und der RITCHIE-Index als Parameter für die Krankheitsaktivität konnten einen, wenn auch zum Teil nicht sehr großen, Einfluß der Lymphozytapherese auf die Entzündungsreaktionen nachweisen. Die Selbsteinschätzung der Patienten mit Hilfe der Schmerzskala zeigte eine Übereinstimmung der Besserung objektiver Parameter und dem jeweiligen subjektiven Befinden.

Die laborchemischen Werte blieben im Therapieverlauf weitgehend unverändert. Im Gegensatz zu den klinischen Parametern konnte kein Rückgang der entzündungsspezifischen Laborwerte (z.B.BKS) festgestellt werden. Einen Zusammenhang zwischen klinischer Besserung und dem Komplementspiegel C_4 konnten wir im Gegensatz zu einer anderen Studie nicht beobachten (146). Die Diskrepanz zwischen den erzielten Therapieerfolgen und den gleichzeitig weitgehend gleichbleibenden humoralen Immunfaktoren, wie RF, ZIK, ANF, Komplement und Gammaglobulinen, unterstreicht die Rolle der zellulären Immunität und stellt die humorale Seite als für die Therapie der cP wichtigen Komponente noch mehr in Frage. Der auf der anderen Seite fehlende Zusammenhang zwischen der Zahl der eliminierten Lymphozyten und dem damit erzielten Therapieerfolg sowie der an der Gesamtzahl der Lymphozyten gemessenen geringe Anteil an entfernten lymphozytären Zellen, läßt auch daran zweifeln, daß die alleinige Entfernung von Lymphozyten therapeutisch wirksam ist. Vielleicht kommt es durch die Eliminierung eines bisher noch nicht definierten Faktors

oder einer bestimmten Lymphozytensubpopulation zu einer Immunmodulation, die vor allem zu einer Veränderung der zellulären Immunität führen kann.

Die von uns behandelten Patienten wurden ambulant betreut, so daß ein Therapieerfolg, der sich allein mit dem stationären Krankenhausaufenthalt und der damit verbundenen Bettruhe (086) erklären ließe, ausgeschlossen werden kann. Die in gleichbleibender Dosis während der Therapie verabreichten Symptomatika können für den erzielten therapeutischen Effekt nicht maßgeblich sein, da sie von den Patienten bereits sechs Wochen vor Beginn der Lymphozytapheresetherapie eingenommen wurden. Um eine möglichst eindeutige Aussage über den therapeutischen Nutzen der Apheresetherapie zu erhalten, verzichteten wir auf Basismedikamente; dies war auch wegen des bei der Lymphozytapheresebehandlung kleinen Risikos des Auftretens eines Reboundphänomens möglich. Welche Auswirkungen das Verfahren der Lymphozytapherese als solches auf das Therapieergebnis hat, kann nicht endgültig beurteilt werden. Psychologische Faktoren auf Seiten des Patienten (positive oder negative Erwartungshaltung) und durch den extrakorporalen Kreislauf induzierte Veränderungen im Blut (z.B. Komplementenaktivierung, Alteration von korpuskulären Blutbestandteilen, Verabreichung von Antikoagulation etc.) sind nicht von der Hand zu weisen und könnten sowohl im positiven wie negativen Sinn auf den Therapieerfolg Einfluß nehmen.

Die Langzeitergebnisse konnten einen therapeutischen Effekt der Lymphozytapherese über den Behandlungszeitraum hinaus nachweisen. Die in Ausmaß und Dauer unterschiedlichen Resultate können erst dann endgültig beurteilt werden, wenn alle zehn therapierten Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten nachuntersucht sind. Die insgesamt sehr günstigen Abschlußergebnisse der ersten vier über diese Zeitspanne beobachteten Patienten läßt auf ein günstiges Gesamtergebnis

der Nachüberwachungsphase hoffen. In wie weit die im Anschluß an die Therapie verabreichten Basismedikamente für diese Resultate verantwortlich sind, ist schwer abschätzbar. Möglicherweise können durch die Verabreichung dieser Basistherapeutika die mit Hilfe der Lymphozytapherese erreichten immunologischen Veränderungen stabilisiert werden. Der klinische Erfolg überdauerte bei den längerfristig beobachteten Patienten die verbesserte Lymphozytenfunktion, die im Durchschnitt bereits sechs Monate nach Therapieende zu den Ausgangswerten zurückgekehrt war.

Für die Durchführbarkeit einer Therapie sind die dabei auftretenden Nebenwirkungen nicht zu vernachlässigen. Bis zum heutigen Stand der Kenntnisse sind die Apheresebehandlungen weitgehend nebenwirkungsarm. Die im Rahmen unserer insgesamt 79 durchgeführten Lymphozytapheresen aufgetretenen Komplikationen waren nicht schwerwiegend und alle reversibel. Bei allen Patienten kam es durch die verfahrenstechnischen und die Laborkontrollen verursachten Blutverluste zu einem Rückgang des Hämoglobinspiegels (Durchschnitt 1,3 g%). Diese Blutverluste waren jedoch nur in einem Fall so gravierend, daß die Therapie vorzeitig beendet werden mußte. Bluttransfusionen wurden nicht verabreicht. Eine Patientin bemerkte während der Durchführung einer Apherese Unterschenkelkrämpfe, die wohl durch eine intermittierende Hypocalcämie bedingt waren und sich prompt auf die Verabreichung von Kalzium besserten. Hypotone Kreislauftsituationen, Flüssigkeitsretention, Übelkeit und Kopfschmerzen, Hypokaliämie und -calciämie, Thrombozytopenie, anaphylaktische Reaktionen sowie Infektionen sind die darüber hinaus in der Literatur (159,113) berichteten Nebenwirkungen. Schwerwiegendere Komplikationen traten nur bei der Plasmapheresebehandlung auf (037). Ein Patient verstarb im Anschluß an eine Plasmapherese an einer Apoplexie, ein anderer Patient verlor aufgrund einer peripheren Embolie sein Bein. Beide Fälle zeigen,

daß eine sorgfältige Überwachung der Therapie und vor allem eine vorsichtige Patientenauswahl für die komplikationslose Apheresetherapie nötig sind (109).

Um den Stellenwert der von uns durchgeführten Lymphozytapheresebehandlungen einschätzen zu können, ist ein Vergleich mit den bisher erzielten Ergebnissen nötig. J. Tenenbaum u. Mitarb. (124) therapierte zwei Patienten mit seropositiver, therapierefraktärer cP. Die Gesamtzahl der durchgeführten Behandlungen lag mit 19 (18) weitaus höher als die unseres Therapieschemas. Täglich wurden zwischen $0,5$ und $3,9 \times 10^9$ Lymphozyten eliminiert. Die von uns pro Apherese erzielte Zellausbeute war damit deutlich höher, ebenso die insgesamt entfernte Anzahl an Lymphozyten (31×10^9 bzw. 41×10^9). Der mit diesem Therapieplan erreichte Abfall der Lymphozyten im peripheren Blut war bei der Hälfte der durchgeführten Apheresen mit unseren Ergebnissen vergleichbar, nach Abschluß der Therapie größer. Klinisch zeigten beide Patienten ein therapeutisches Ansprechen, wobei sich besonders die Anzahl der entzündeten Gelenke, die Gehgeschwindigkeit und das subjektive Wohlbefinden besserten, während Morgensteifigkeit und Griffstärke nahezu unverändert bleiben. In Übereinstimmung mit unseren Laborergebnissen zeigte sich keine wesentliche Änderung der während der Therapie untersuchten Laborparameter. Die klinische Besserung trat bereits zwei Wochen nach Therapiebeginn ein und war mit dem klinischen Erfolg bei auf die Lymphozytapheresebehandlung ansprechenden Patienten unserer Untersuchungen vergleichbar. Die kleine Fallzahl mag das Fehlen von Therapieversagen erklären. In einer unkontrollierten Studie konnte J. Karsh (078) einen therapeutischen Nutzen der Lymphozytapheresetherapie nachweisen. Die von ihm behandelten Patienten wiesen alle ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium auf (Steinbrocker III-IV). Alle Patienten profitierten von der Behandlung; so

reduzierte sich z.B. der RITCHIE-Index um durchschnittlich 60%. Der Therapieerfolg hielt im Durchschnitt 19 Wochen an. Insgesamt wurden 111×10^9 Lymphozyten und 15×10^9 Monozyten eliminiert.

Die erste kontrollierte Studie wurde ebenfalls von J.Karsh u.Mitarb. (079) durchgeführt. Der dabei beobachtete Therapieerfolg war weniger ausgeprägt als der der ersten Arbeit. Sechs seiner Patienten unterzogen sich der Lymphozytapheresebehandlung, bei sechs anderen Patienten wurde nur eine entsprechende Menge Plasma entnommen (Insgesamt 14-16 Apheresen/2-3 Einheiten pro Woche). Die bei der Lymphozytapherese-gruppe eliminierte Gesamtzahl an Lymphozyten war mit durchschnittlich 137×10^9 Zellen etwas höher als die der ersten Untersuchungen und dreimal so hoch wie die unserer Studie. Weder der Rückgang der absoluten Zahl an Lymphozyten im peripheren Blut von $2100/\text{mm}^3$ auf $900/\text{mm}^3$, noch ein Abfall des IgM-Spiegels um 30% stand in Korrelation zum erzielten Therapieerfolg. Die klinische Besserung trat bereits 1-2 Wochen nach Therapiebeginn ein. Signifikante Veränderungen im Vergleich zur "scheinapherisierten Gruppe" konnten vor allem in der Anzahl und dem Ausmaß entzündeter Gelenke gefunden werden. Nichtsignifikante Verbesserungen der übrigen klinischen Parameter waren bei allen lymphozytapherisierten Patienten feststellbar, nicht aber bei der Kontrollgruppe. Als Begleitmedikation wurden, wie in unserer Studie, nur Symptomatika verabreicht. Die bereits früh im Therapieverlauf eingetretene klinische Besserung und die fehlende Beziehung zum Ausmaß der eliminierten Zellen lassen die Frage, ob mit einer verminderten Anzahl von Apheresen ein gleicher therapeutischer Effekt erzielt werden kann, gerechtfertigt erscheinen. Da J.Karsh nur gemittelte Ergebnisse in seiner Veröffentlichung angab, kann nicht bewertet werden, ob alle lymphozytapherisierten Patienten im gleichen Maße von der Therapie profitierten oder ob ein von Patient zu Patient unterschiedliches Ansprechen, wie in unserer Arbeit, vorlag.

Therapeutische Effekte der Blutzellseparation per se konnten mit dieser kontrollierten Studie weitgehend ausgeschlossen werden.

Die von E.Boku (018) veröffentlichte Arbeit über die Behandlung von drei therapieresistenten Patienten mit cP konnte ebenfalls einen therapeutischen Erfolg nachweisen. Die Anzahl der durchgeführten Apheresen betrug 8-12 Einheiten, wobei im Durchschnitt jedesmal zwischen $2,5$ und $4,5 \times 10^9$ Lymphozyten entfernt wurden. E.Boku u.Mitarb. stellten einen Zusammenhang zwischen der Lymphozyteneliminierung und der Verbesserung des Gelenkstatus fest. Das Ansteigen der Lymphozyten im peripheren Blut während des Therapieverlaufs bei einem Patienten war von einem Mißerfolg der Behandlung begleitet. Ähnliche Beobachtungen konnten wir bei zwei unserer Patienten machen. Eine Erklärung für diesen Lymphozytenanstieg fand der Autor nicht. Laborchemische Parameter blieben, wie in den bereits aufgeführten Arbeiten, weitgehend unverändert.

Eine weitere kontrollierte Studie von A.Boerbooms u.Mitarb. (016) verglich den therapeutischen Nutzen der Lymphozytapheresebehandlung mit dem allein durch verordnete Bettruhe erreichten Erfolg. Sowohl die vier apheresierten Patienten als auch die vier Patienten der Kontrollgruppe wiesen fortgeschrittene, aktive Krankheitsstadien auf. Bei insgesamt 10-11 pro Patient verabreichten Lymphozytapheresen wurden im Durchschnitt 33×10^9 ($= 3 \times 10^9$ Lymphozyten pro Apherese) eliminiert. Nur die apheresierte Patientengruppe zeigte eine Besserung. Drei Patienten wiesen einen Therapieerfolg auf, bei einem Patienten entwickelte sich im Verlauf der Behandlung eine Polyneuropathie (Therapienebenwirkung?). Veränderungen zeigten in erster Linie wieder nur die klinischen Parameter, die Laborwerte bleiben weitgehend gleich. Bemerkenswert war (wie bei allen anderen Arbeiten auch) die Diskrepanz zwischen der Verbesserung der klinischen Parameter und dem Gleichbleiben entsprechender entzündungs-

spezifischer Labordaten (BKS, C-reaktives Protein). Aufgrund der Beobachtung, daß der Therapieerfolg in den bisher genannten Studien sowohl was das Ausmaß als auch die Länge betrifft erheblich variierte, daß fast keine Beziehung zwischen der Zahl der eliminierten Lymphozyten und der klinischen Besserung feststellbar war und die auf die Therapie ansprechenden Patienten meist nach drei bis sechs Apheresen eine Wirkung angaben, versuchten Wahl u. Mitarb. (154,162) eine Untergruppe von cP-Patienten mit einer erhöhten Ansprechrate zu finden. Diese Arbeitsgruppe konnte durch Lymphozytenfunktionstests unterschiedliche Gruppen von cP-Patienten definieren, die ein signifikant differentes Ansprechen auf die Lymphozytapheresetherapie aufwiesen. Sechs von sieben Patienten mit einer vor der Behandlung auf lösliche Antigene (SKSD, TT) anergen Lymphozytenfunktion zeigten nach sechs Apheresen (3 Einheiten pro Woche) eine signifikante Besserung aller klinischer Parameter, vor allem des RITCHIE-Index (= 40%). Die klinische Verbesserung ging mit einer Steigerung der Lymphozytenproliferation (> 200%) auf Antigenstimulation einher. Ein Patient dieser Gruppe zeigte keinen Anstieg der Lymphozytenfunktion und war auch klinisch nicht gebessert. Eine Kontrollgruppe von sieben Patienten mit vor der Therapie normerger Lymphozytenfunktion profitierte hingegen nicht von der Behandlung. Auch in unserer Arbeit (s.o.) war der therapeutische Erfolg mit einer Normalisierung der Lymphozytenfunktion verbunden. Patienten ohne oder mit nur gering gesteigerter Lymphozytenproliferation wiesen eine geringe bzw. keine klinische Besserung auf. Ein Rückgang der Lymphozytenstimulierbarkeit im Laufe der Nachüberwachungsphase war mit einer klinischen Verschlechterung verbunden. Im Gegensatz zum bei unseren Patienten erreichten Lymphozytenrückgang konnte Wahl in seiner Studie durch die Eliminierung von durchschnittlich 30×10^9 Lymphozyten keine Veränderung der absoluten Lymphozytenzahlen im Blut erlangen. Eine Lymphopenie als Erklärung

für den Therapieerfolg kann somit weitgehend verneint werden. Die durch die Lymphozytapheresebehandlung induzierte Veränderung der Lymphozytenfunktion scheint für den Therapieerfolg ausschlaggebend zu sein. Warum einige anerge Patienten im Verlauf der Therapie normerg werden, andere jedoch keine Änderung diesbezüglich zeigen, bleibt ungeklärt. Im Gegensatz zu den bisherigen Studien behandelte T.Bunch u. Mitarb. (022) in seiner kontrollierten Studie seropositive cP-Patienten, die bisher noch keine Basistherapie durchgeführt hatten und deren Krankheitsverlauf kurz war (< 18 Monate). Pro Patient konnten 11 Apheresen in einem Zeitraum von sieben Wochen verabreicht werden. Sieben Patienten wurden Lymphozyten entzogen, acht Patienten die entsprechende Menge Plasma (ca. 300 ml pro Apherese). Die Gesamtzahl der durch die Lymphozytapherese eliminierten Lymphozyten lag bei durchschnittlich 84×10^9 und damit deutlich höher als in unserer Arbeit. Beide Patientengruppen wiesen im Verlaufe der Therapie eine Besserung auf, wobei die Lymphozytapheresegruppe größere Fortschritte machte. Der insgesamt gegenüber der Kontrollgruppe geringfügig bessere Therapieerfolg in der lymphozytapherisierten Patientengruppe (z.B. RITCHIE-Index -8% nach Therapieende) und die im Laufe der Therapie stark abnehmende Patientencompliance ließen den Autor an der therapeutischen Wertigkeit der Therapie zweifeln. Eine Bestimmung der Lymphozytenfunktion vor und nach Apheresebehandlung, die möglicherweise der näheren Charakterisierung der Immunität der einzelnen Patienten gedient hätte, wurde nicht durchgeführt. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß nach Literatur und unseren Ergebnissen weder eine durch die Lymphozytapheresebehandlung erzeugte Lymphopenie, noch ein Absinken des IgM-Spiegels, der RF oder sonstiger für die Entzündung wichtigen Faktoren für den Therapieerfolg ausschlaggebend sind. Eine, wie auch immer verursachte Steigerung der Lymphozytenfunktion scheint dem Behandlungserfolg parallel zu gehen.

Die Lymphozytapherese (125) ist nicht die einzige bisher bei der Behandlung der cP angewendete Aphereseform. Ihr Stellenwert mißt sich an den Ergebnissen der Plasma- und Lymphoplasmapherese (024,119,120,127). Bereits 1963 konnte A.Jaffe (073) durch einen Plasmaaustausch einen Rückgang der zirkulierenden RF erreichen. Doch erst D.Wallace u. Mitarb. (158) erzielten mit Hilfe der Plasmapherese einen deutlichen therapeutischen Erfolg. Acht seiner Patienten wurden je 20 mal plasmapheresiert (40 ml/kg KG Plasmaaustausch pro Apherese) und vier unterzogen sich einer Lymphoplasmapherese (40 ml/kg KG Plasma + 10×10^9 Lymphozyten). Sechs der plasmapheresierten und alle vier lymphoplasmapheresierten Patienten sprachen auf die Therapie an. Um ein Reboundphänomen zu vermeiden wurde allen Patienten Gold bzw. D-Penicillamin während der Apheresebehandlung verabreicht. Da sowohl RF-negative Patienten als auch solche mit niedrigen Konzentrationen an ZIK ansprachen, kann die Elimination von humoralen Immunfaktoren nicht ausschlaggebend gewesen sein. Weitgehend enttäuschende Ergebnisse der Plasmapheresebehandlung bei cP zeigte die Studie von Rothwell u.Mitarb. (114), der bei einem Vergleich von konservativ-behandelten cP-Patienten (Medikamente, Physiotherapie) mit plasmapheresierten Patienten keinen Therapie-vorteil der Apheresetherapie feststellen konnte. Die nur geringe Anzahl von Apheresen (6 pro Patient) kann keine Erklärung für den Mißerfolg sein, da J.Dequecker u.Mitarb. (036) bei der selben Zahl von Plasmapheresen eine hohe Ansprechrate verzeichnen konnten. Alle acht therapierten Patienten wiesen Verbesserungen sowohl der klinischen als auch der laborchemischen Parameter auf. Bemerkenswert ist, daß trotz Begleitmedikation (D-Penicillamin, Azathioprin) bei der Hälfte der Patienten ein, wenn auch zum Teil nur schwaches Reboundphänomen am Ende der Behandlung auftrat. Die von J.Dwosh u.Mitarb. (041) unternommene Doppelblindstudie an 20 cP-Patienten zeigte keinen therapeutischen

Nutzen der Plasmapheresetherapie. Geringe Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden auf einen Placeboeffekt zurückgeführt. Die von D.Wallace (156,157,160) und W.Verdict (147) durchgeführten, vergleichbaren Doppelblindstudien mit der Lymphozytapheresetherapie (40 ml Plasma + 5×10^9 Lymphozyten) erbrachten gegensätzliche Ergebnisse. Während D.Wallace, wie in seinen früheren Arbeiten, einen therapeutischen Erfolg des Plasmaaustausches feststellen konnte, sah W.Verdict keinen Nutzen der durchgeführten Therapie. In seiner behandelten Patientengruppe, die nur Symptomatika erhielt, waren überdies ab der dritten Behandlungswoche Reboundphänomene feststellbar, die bei D.Wallace wohl durch zusätzlich verabreichte Basismedikamente vermieden werden konnten. Die für den Plasmaaustausch benötigten, zum Teil sehr teuren Plasmaersatzlösungen (z.B. Humanalbumin) (008,152) und die für die Vermeidung eines Reboundphänomens eingesetzten, z.T. nebenwirkungsreichen Basistherapeutika, sind insgesamt betrachtet ein entscheidender Nachteil der Plasma- und Lymphoplasmapherese gegenüber der Lymphozytapherese.

Vergleiche der Lymphozytapherese mit anderen physikalischen lymphozytensupprimierenden Methoden fallen aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsweise schwer. Sowohl T.Ueo (145) als auch H.Paulus (098) konnten durch die Ductus-thoracicus-Drainage zum Teil dramatische Besserungen erzielen. Ob die bei neun Patienten ausnahmslos erzielten Therapieerfolge auf die höhere Zahl an eliminierten Lymphozyten (10 mal höher als bei der Lymphozytapherese) oder auf den höheren Anteil von langlebigen lymphozytären Zellen im Ductus-thoracicus (90% im Vergleich zu 65% im peripheren Blut) zurückzuführen sind, bleibt dahingestellt. Der hohe Prozentsatz an operativ-technischen Problemen (bei einem Drittel der Patienten konnte keine ausreichende Drainage angelegt

werden) sowie der zeitlich limitierte Behandlungszeitraum sprechen gegen eine breite therapeutische Anwendbarkeit bei der cP.

Eine Therapie mit ionisierten Strahlen war bisher nur desolaten Fällen vorbehalten. Sowohl mit einer Ganzkörperbestrahlung (096) als auch mit dem sogenannten umgekehrten Y-Feld (136) konnten eine Lymphopenie und damit gute Therapieerfolge erzielt werden, die länger als die Erfolge der Apheresetherapie anhielten (zwischen 12 und 24 Monaten). Das klinische Befinden war von der Lymphozytenzahl abhängig und verschlechterte sich bei wiederansteigenden Lymphozytenzahlen. Da sowohl zellständige als auch zirkulierende Lymphozyten von der Bestrahlung beeinflusst wurden und darüber hinaus auch die erzielte Lymphopenie ausgeprägter war (-80%) als bei der Lymphozytapheresetherapie, kann nicht beurteilt werden, ob die Lymphopenie für sich oder der Unterschied in den von der Therapie betroffenen Lymphozyten für den Erfolg ausschlaggebend waren. Ausgeprägte Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen lassen einen therapeutischen Einsatz von ionisierenden Strahlen bei der cP nicht gerechtfertigt erscheinen.

Der Platz, den die Lymphozytapheresetherapie in Zukunft bei der Behandlung der cP einnehmen wird, hängt auch im großen Maße von den gebotenen therapeutischen Alternativen ab. Der Stellenwert der Lymphozytapherese muß am Erfolg und den Nebenwirkungen bewährter therapeutischer Möglichkeiten, vor allem den gebräuchlichen Basismedikamenten (Antimalariamittel, Gold, D-Penicillamin, Immunsuppressiva) gemessen werden. Antimalariamittel (Chloroquin, Hydroxychloroquin) können in ca.60-80% der Fälle den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen (007). Nebenwirkungen werden bei 10-20% aller behandelten Patienten beobachtet (043). Goldverbindungen (143,168) zeigen bei einem Drittel der cP-Patienten einen guten Erfolg mit weitgehender und

dauerhafter Besserung der Krankheit. Ein weiteres Drittel weist zumindest eine leichte Besserung auf, während der Rest unbeeinflusst bleibt (073). 35% der therapierten Patienten zeigen Nebenwirkungen. Die therapiebedingte Mortalität liegt bei ca. 0,5%. Die Erfolgsaussichten von D-Penicillamin, daß aufgrund seiner Toxizität erst in zweiter Linie eingesetzt wird (048), liegen bei 60-70% (094). Die Häufigkeit von unerwünschten Begleiterscheinungen wird mit 30-50% angegeben. Therapieversagern mit malignen Verlaufsformen sind die Immunsuppressiva vorbehalten. Azathioprin als das am häufigsten angewendete Immunsuppressivum kann bei gezieltem Einsatz eine klinische Ansprechrate von 60-70% erreichen (031). Die Gefahren einer irreversiblen Knochenmarksschädigung, der nicht abschätzbare Einfluß auf das Erbgut (vor allem bei Frauen im gebärfähigen Alter), die nicht überschaubaren möglichen Langzeitwirkungen sowie eine Fülle weiterer Nebenwirkungen schließen einen therapeutischen Einsatz oft aus.

Aus den genannten Zahlen ergibt sich, daß Patienten, die in ausreichendem Maße und ohne größere Nebenwirkungen zu zeigen auf bewährte Basismedikamente ansprechen, auch vorerst nicht einer Lymphozytapheresetherapie zugeführt werden sollten. Für den Kreis der therapierefraktären Patienten stellt hingegen die Lymphozytapheresebehandlung eine, wenn auch mit Vorbehalten versehene, ergänzende Therapiemaßnahme dar. Die durch die Apheresebehandlung erreichte Immunmodulation könnte durch eine entsprechende medikamentöse Anschlußbehandlung über einen gewissen Zeitraum gewahrt bleiben.

Der gesundheitspolitisch wichtige Gesichtspunkt der Therapiekosten muß ebenfalls in Betracht gezogen werden (014,058, 062,105). Die sehr material- und personalaufwendige Apheresebehandlung verursacht finanzielle Lasten, die weit über den Ausgaben für bewährte Basistherapeutika liegen. Alleine

das für jede Apherese neu benötigte Schlauchsystem kostet ca. DM 200,--. Eine Therapie aller cP-Patienten ist deshalb aufgrund fehlender apparativer, personeller und finanzieller Voraussetzungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinesfalls möglich.

Eine Auswahl von für die Therapie in Frage kommenden Patienten anhand immunologischer Gesichtspunkte (z.B. Lymphozytenfunktion) könnte die therapeutische Ansprechrate erhöhen und unnötige Behandlungsversuche weitgehend vermeiden helfen. Der von uns beobachtete Zusammenhang zwischen sich normalisierender Lymphozytenfunktion und möglichen Therapieerfolgen muß weiter untersucht werden. Anhand umfangreicher immunologischer Voruntersuchungen am Patienten könnten eventuell vorhandene Untergruppen der cP-Patienten voneinander differenziert werden. Nach dem jetzigen Wissensstand sollte nicht eine Erhöhung der Lymphozytenausbeute bei der Apheresebehandlung das nächste Forschungsziel sein, sondern die Suche nach dem Wirkungsprinzip der Lymphozytapherese sowie die Suche nach einem möglichen serologisch faßbaren Marker, mittels dessen eventuell eine "lymphozytapherese-fähige" Subgruppe von cP-Patienten faßbar gemacht werden könnte. Gerade Patienten, die als "Responder" einer bereits durchgeführten Apheresetherapie einzustufen waren, sollten diesbezüglich weiter untersucht und überwacht werden. Der Versuch von Wiederholungen der Apherese in diesen Fällen liegt nahe. Auch könnte eine Verfeinerung der Apheresetechnik (z.B. selektive Entfernung von Lymphozytensubpopulationen) in Zukunft therapeutisch hilfreich sein (049).

V. Zusammenfassung

Im Rahmen unserer Studie unterzogen sich 10 Patienten mit fortgeschrittener, therapeutisch schwer beeinflubarer cP einer Lymphozytapheresebehandlung. Die Patientenauswahl erfolgte sowohl anhand des klinischen Befundes als auch immunologischer Parameter (Lymphozytenfunktionstests). Mit durchschnittlich acht verabreichten Apheresen erzielten wir bei drei Patienten einen guten, bei fünf einen leichten und bei zwei keinen Therapieerfolg. Bedeutend für die Therapiebeurteilung sind folgende Punkte:

- 1) Der erzielte Therapieerfolg korrelierte nicht mit der eliminierten Zahl von Lymphozyten.
- 2) Es bestand eine deutliche Diskrepanz zwischen klinischer Besserung und weitgehend unveränderten Laborparametern (z. B. BKS).
- 3) Ein gutes therapeutisches Ansprechen zeigte sich vor allem bei Patienten mit einer stark ausgeprägten Einschränkung der Funktion vor Therapiebeginn.
- 4) Die bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn veränderte (= anerge) Lymphozytenfunktion konnte nur bei einem Teil der Patienten durch die Lymphozytapherese in ausreichendem Maße beeinflusst werden.
- 5) Eine Steigerung der Lymphozytenfunktion war mit einer klinischen Besserung verbunden.
- 6) Ein therapeutischer Effekt der Lymphozytapheresebehandlung über den Therapiezeitraum hinaus konnte nachgewiesen werden.
- 7) Ernsthafte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Eine endgültige Bewertung der Lymphozytapheresebehandlung bei der cP erscheint verfrüht. Weitere vor allem immunologische Untersuchungen sind nötig, um einen Einblick in die Wirkungsweise der Lymphozytapherese zu erlangen und auf diese Weise einen effektiveren Therapieerfolg zu erzielen.

V. Literaturverzeichnis

- 001) Abel, J., Rowntree, L., Turner, B.: Plasma removal with return of corpuscles. J. Pharmacol. Exp. Ther. 5 : 625 - 641, 1914
- 002) Ackerknecht, E.: Geschichte der Medizin. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1979 (S.8/9, 23-25)
- 003) Alpert, A., Isselbacher, K.J., Schur, P.H.: The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis. New Engl. J. Med. 285 : 185, 1971
- 004) Amos, R.S., Constable, T.J., Crockson, R.A.: Rheumatoid arthritis - Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. Br. Med. J. 1, 195, 1977
- 005) AOK - Informationsreihe: Rheuma
Heft 7 Stand November 1981
- 006) Bach, G.L.: Serologische Untersuchungen in Handbuch der Inneren Medizin, Rheumatologie A, H. Mathies, Springer-Verlag 1983
- 007) Bagnall, A.W.: The value of chloroquine in rheumatoid disease - a four year study of continuous therapy. Can. Med. Assoc. J. 77 : 182, 1957
- 008) Becker, D.: Technical and emotional aspects of plasmapheresis. Therapeutic apheresis and plasma perfusion, p. 403-419, 1982 A.R. Liss NY

- 009) Bedienungshandbuch Blutzellseparator IBM 2997
IBM Form GA 12 : 2333 - 0
- 010) Bell, C.L.: Hydroxychloroquine sulfate in rheumatoid arthritis: Long-term response rate and predictive parameters. Am. J. Med. 75 : 46, 1983
- 011) Benett, P.H., Burch, T.A.: New-York symposium on population studies in the rheumatic diseases: New diagnostic criteria. Bull. Rheum. 25 : 481, 1982
- 012) Benett, R.S., Hamburger, M.J.: A critical review of therapeutic apheresis in the treatment of severe rheumatoid arthritis. Therapeutic apheresis and plasma perfusion, p. 33 - 48, 1982 A.R. Liss NY.
- 013) Benett, J.C.: The etiology of rheumatoid arthritis in Textbook of rheumatology, Kelley 2ed edition 1985 (S.879)
- 014) Berkmann, E.: Issues in therapeutic apheresis. New Engl. J. Med. Vol. 306, June 10, 1982
- 015) Blohmke, M.: Rheumatische Erkrankungen der Knochen und Gelenke in ökologischer Kurs: Teil Sozialmedizin. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1979
- 016) Boerbooms, A.M.TH.: De Rooy, Geerdink, B.: Lymphapheresis as compared with rest period in treatment of severe rheumatoid arthritis. Clin. Rheumat., 1984, 3, No.1, 21 - 27

- 017) Bohs, C.T., Harris, N.S., Thomson, P.D.:
T-lymphocyte depletion in peripheral blood
of sheep undergoing chronic thoracic duct
drainage. J.Reticuloendothel . Soc 19 : 383 - 388,
1976

- 018) Boku, E., Yoshida, Y., Sawada, J.: Treatment of
refractory rheumatoid arthritis with lymphoplasma-
pheresis. Therap. Plasmapheresis II, ed. T.Oda,
Schattauer Verlag 1982

- 019) Boxel von, J.A., Paget, A.S.: Predominantly T-cell
infiltrate in rheumatoid synovial membranes.
New Engl. J. Med. Vol 293, Sep. 11, 1975, No.11

- 020) Boyum, A.: Isolation of lymphocytes, granulocytes
and macrophages. Scand. J. Immunol., Vol.5,
Suppl.5, 1976

- 021) Broff, M.D., Jonson, M.E., Geha, R.S.: Nature
of the immunogenetic moiety recognized by the
human T-cell proliferation in response to tetanus
toxoid antigen. J.Immunol.,11, 365, 1981

- 022) Bunch, T.W., O'Duffy, J.D., Pineda, A.A.:
Lymphapheresis in rheumatoid arthritis.
J. Apheresis, 2 : 127 - 134, 1984

- 023) Bunim, J.J., Burch, T.A., O'Brien, W.M.: Family
and genetics studies of rheumatoid arthritis and
rheumatoid factor in Blackfeet Indians. AM. J.
Public Health 1964, 54 : 1148

- 024) Cardella, C.J.: Plasma exchange - a new approach to
immune modulation in rheumatic diseases.
J. Rheumat., 6 : 6, 1979

- 025) Cassell, G.H., Cole, B.C.: Mycoplasmas as agents of human disease. New Engl.J.Med., 304 : 80, 1981

- 026) Catterall, R.D.: The role of microbial infection in Reiter's syndrome; in Dumonde D.C. (ed.)-Infection and immunology in the rheumatic diseases; Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1976

- 027) Christian, C.L.: in Cecil textbook of medicine. Beeson, Mc Dermott, Wyngaarden 15th edition 1979 W.B. Daunders Company (S.186)

- 028) Cooper, M.D., Peterson, R.D.A., Good, R.A.: The functions of the thymus system and the bursa system in the chicken. J.Exp. Med.123, 75, 1966.

- 029) Copeman, W.S.C.: Copeman's textbook of the rheumatic diseases 5th edition 1978, J.T.Scott Churchill Livingstone (S.3)

- 030) Cromartie, W.J., Craddock, J.G., Schwab, J.H.: Arthritis in rats after systemic injection of streptococcal cells or cell walls. J.Exp. Med. 146 : 1585, 1977

- 031) Currey, H.L.F., Harris, J.R.M., Mason, R.M.: Comparison of azathioprine, cyclophosphamide and gold in treatment of rheumatoid arthritis. Br.Med.J. 3 : 763, 1974

- 032) Decker, J.L.: Apheresis and rheumatoid arthritis. Ann.Int.Med. Vol. 98, No.5, May 1983

- 033) Decker, J.L. (NIH Conference): Rheumatoid arthritis: Evolving concepts of pathogenesis and treatment; Annals of internal medicine 1984, 101 (810-24).
- 034) De Horatius, R.J., Abruzzo, J.L., Williams, R.C.: Immunofluorescent and immunologic studies of rheumatoid lung; Arch Intern. Med. 129 : 441, 1972
- 035). Depper, J.M., Zwaifler, N.J.: Epstein-Barr Virus (Current comment) Arthritis and Rheum., Vol.24, No.6; June 1981
- 036) Dequecker, J., Naesens, M., Martens, J.: The effect of plasma exchange on synovitis in rheumatoid arthritis. Scand J.Rheumat.10 : 273 - 279, 1981
- 037) Doll, N.J., Salvaggio, J.E.: Stroke and gangrene complications of therapeutic plasma. Clin. Exp. Dial. Apheresis 5(4), 415 - 421, 1981
- 038) Drew, R.A.: Erysipelothrix arthritis in pigs as a comparative model for RA; Proc. R. Soc. Med. 65 : 984, 1972
- 039) Dubrovina, N.A., Miterev, Yu.G., Kalimin, N.N.: Lymphozytapheresis in the treatment of rheumatoid arthritis. (Engl.Abstract) TER ARK 53(4) 125 - 32, 1981
- 040) Duke, O. Panayi, G.S., Tidman, N.: Analysis of T-cell subsets in the peripheral blood and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis by means of monoclonal antibodies; Ann.Rheum.diseases, 1983, 42, 357 - 361

- 041) Dwosh, J., Giles, A.R., Peter, M. : Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis. New Engl. J. Med., Vol. 308, No.19, May 12, 1983
- 042) Deutscher Bundestag: Bericht über Maßnahmen zur Rheumabekämpfung. Drucksache 8/3625, 30.1.1980
- 043) Engleman, E.P., Chatton, M.J.: Arthritis and allied disorders in Current diagnosis and treatment. Lange Medical Publications 1974
- 044) Fauci, A.S.: Cytotoxic and other immunoregulatory agents in Textbook of rheumatology 2ed edition, Kelley, Harris, Ruddy, Sledge, 1985
- 045) Fleming, A., Benn, R.T., Corbett, M.: Early rheumatoid disease II. Patterns of joint involvement. Ann.Rheum. Dis. 35 : 361, 1976
- 046) Forestier, J.: Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts: results of 6 years experiments J.Lab. Clin. Med. 20, 1935, 827 - 840
- 047) Fox, R.J., Fong, S., Vanghan, J.H.: Synovial fluid lymphocytes differ from peripheral blood lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis. J.Immunol., Vol. 128, No.1, Jan.1982
- 048) Franke, M., Mening, H., Ströbel, G.: Der derzeitige Stand der D-Penicillamin-Therapie bei cP. Z. Rheumaforschung 40, 1981, 54 - 61
- 049) Freireich, E.J.: Future trends in apheresis. Apheresis: Development, applications and collection procedures, p. 155 - 162, 1981 A.R.Liss NY

- 050) Gardner, D.L.: The pathology of rheumatoid arthritis.
Arnolds London 1972
- 051) Gatter, R.A., Richmond, J.D.: Predominance of synovial
fluid lymphocytes in early rheumatoid arthritis.
J. Rheumatolog. 2 : 3, 1975
- 052) Geschichte und Geographie der wichtigsten Krankheiten.
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1963 (S.158)
- 053) Gilliland, B.C., Mannik, M.: Rheumatoid arthritis
in Harrison's Principles of internal medicine
10 th edition
- 054) Goldmann, J.A., Helen, L.C.: Limited plasmapheresis
in rheumatoid arthritis with vasculitis. Arth.Rheum.,
1979, 22 : 1146 - 50
- 055) Good, R.A., Rotwein, J., Mozzitello, W.F.: The
simultaneous occurrence of rheumatoid arthritis and
agammaglobulinemia. J.Lab. Clin. Med. 49 : 343, 1957
- 056) Green, C.A.: Hemolytic streptococcal infections and
acute rheumatism. Ann. Rheum. 3 - 4, 1942
- 057) Hall, A.P., Scott. J.T.: Synovial cysts and rupture
of the knee joint in rheumatoid arthritis. Ann.
Rheum. Dis.25, 32, 1966
- 58) Hamblin, T.: Apheresis therapy: spin-drying the blood.
Brit. Med. J., Vol. 285; Oct.1982

- 059) Hamblin, T.J.: Update on plasmapheresis. Apheresis Bulletin, 1983, Vol. 1, No.1
- 060) Hamblin, T.J.: Apheresis in rheumatoid arthritis. Int.J. Artif. Organs, 7 (4), July 1984, 229 - 30
- 061) Hamblin, T.J.: Apheresis in rheumatoid arthritis. Artif. Organs, 7 (4), July 1984, 229 - 30
- 062) Hamblin, T.J.: Where now for therapeutic apheresis? Brit. Med. J. Vol. 289, No.6448, Sep.1984
- 063) Harris, H.D.: Pathogenesis of rheumatoid arthritis, in Textbook of rheumatology 2ed edition, Kelley, Harris, Ruddy, Sledge
- 064) Harris Jr, E.D.: Rheumatoid arthritis - The clinical spectrum, in Textbook of rheumatology, Kelley, 2ed edition 1985 (S.915 ff)
- 065) Hartmann, F.: Erkrankungen der Gelenke im Lehrbuch der Inneren Medizin. R.Gross, P.Schölmerich, 6.Auflage Schattauer Verlag 1982 (S.1163)
- 066) Hasler, F., Bluestein, H.G., Zwaifler, N.J.: Analysis of defects responsible for the impaired regulation of EBV-induced B-cell proliferation by rheumatoid arthritis lymphocytes. J. Exp. Med. 157 : 173, 1983
- 067) Hettenkofer, H.J.: Rheumatologie Thieme-Verlag 1984 (Inhaltsverzeichnis)

- 068) Hollander, J.T., Mc Carty, D.J., Astorga, D.J.:
Studies of the pathogenesis of rheumatoid joint
inflammation. The R.A. "cell" and a working
hypothesis. Ann. Intern. Med. 62 : 271, 1965
- 069) Horton, J.F., Oppenheim, J.J., Mergenhagen, S.E.:
Macrophage lymphocyte synergy in the production of
activating factor. J.Immunol. 113, 1278, 1974
- 070) Hurd, E.R.: Extraarticular manifestations of rheumatoid
arthritis. Sem. Rheum. Dis., 8 : 151, 1979
- 071) Information der deutschen Rheumaliga: "Die Rheumaliga
stellt sich vor". Stand Mai 1984
- 072) Jacoby, R.K., Jayson, M.J.V., Cosh, J.A.: Onset, early
states and prognosis of rheumatoid arthritis. A clinical
study of 100 patients with 11 year follow-up.
Br. Med. J. 2: 96, 1973
- 073) Jaffe, J.A.: Comparison of the effect of plasmapheresis
and penicillamine on the circulating rheumatoid factor.
Ann. Rheum. 22 : 71 - 76, 1963
- 074) Jaffe, J.A.: The effect of penicillamine on the
laboratory parameters in rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum. 8, 1964, 1064
- 075) Janossy, G., Duke, O., Poulter, L.W.: Rheumatoid
arthritis: A disease of the T-lymphocyte / macrophage
immunoregulation. Lancet, Oct.17, 1981

- 076) Jones, J.V., Bucknall, R.C., Cunning, R.H.:
Plasmapheresis in the management of acute systemic
lupus erythematosus. Lancet 1 : 709 - 11, 1976
- 077) Jndson, G., Jones, A., Kellog R.: Closed continous-
flow centrifuge. Nature Vol. 217, March 2, 1968
- 078) Karsh, J., Wright, D.G., Fanci, A.S.: Lymphocyte
depletion and immunosuppression with repeated
leucapheresis by continous flow centrifugation -
clinical effects. Arthritis Rheum. Vol. 22, No.10,
Oct.1979
- 079) Karsh, J., Klippel, H.J., Plotz, P.H.: Lymphapheresis
in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., Vol. 24,
No.7, July 1981
- 080) Karsh, J.: Plasmapheresis or Lymphapheresis in
rheumatoid arthritis in Therap. Plasma Exchange.
Springer 1981
- 081) Klippel, J.H.: Apheresis- Biotechnology and the
rheumatic diseases. Arth.Rheum., Vol. 27, No.10,
Oct.1984
- 082) Kongreßbericht: Aktuelle Rheumaprobleme. 18.Fortbildungs-
veranstaltung des Arbeitskreises Rheumatologie der
Universität München 1985: Umstrittene und bewährte
Therapeutika.
- 083) Kotzin, B.L., Strober, S., Engleman, E.G.: Treatment of
intractable rheumatoid arthritis with total lymphoid
irridation. New Engl. J. Med., Vol. 305, No.17,
Oct.22, 1981

- 084) Lawrence, J.S.: Genetics of rheumatoid factor and rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Immunol., 2 : 769, 1967
- 085) Lawrence, J.S.: Rheumatoid arthritis - nature or nurture. Ann. Rheum. Dis. 29, 357 (1970)
- 086) Lee, P., Kennedy, A.C., Anderson, J.: Benefits of hospitalization in rheumatoid arthritis. 170 : 205 - 214, 1974
- 087) Lemmel, E.M.: Immunätiopathogenese der cP in Handbuch der Inneren Medizin, Rheumatologie B.1984 (S.4)
- 088) Mansson, J., Olhagen, B., Bjorklund, N.E.: Arthritis in pigs induced by dietary factors. Clin. Exp. Immunol., 9 : 677, 1971
- 089) Mansson, J., Olhagen, B., Bjorklund, N.E.: Fecal clostridium perfringens and RA. J.Infect. Dis. 130 : 444, 1974
- 090) Mathies, H.: Klinik und Therapie der chronischen Polyarthrititis. Sonderdruck
- 091) Mathies, H.: Handbuch der Inneren Medizin Rheumatologie A. Springer Verlag 1983 (S.1)
- 092) Mellors, R.: Cellular origin of rheumatoid factor. J. Exp. Med. 110 : 875, 1959
- 093) Meyerowitz, S., Jacox, R.F., Hess, D.W.: Monozygotic twins discordant for RA: a genetic, clinical and physiological study of eight sets. Arthritis Rheum. 11, 1, 1968

- 094) Miehle, W.: Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen. S.162 - 163, Thieme-Verlag 1985
- 095) Nettelbladt, E., Sunblad, L.: Studies on serum haptoglobins in rheumatoid arthritis. Opusc. med. (Stockholm), 12, 223, 1967
- 096) Nüsslein, H.: Lymphknotenbestrahlung bei cP. Vortrag, 21.Tagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie München, 1984
- 097) Ogra, P.L., Hers, J.K.: Arthritis with induced rubella infection. J. Immunol. 107 : 810, 1971
- 098) Paulus, H.E., Machleder, H.J., Levine, S.: Lymphocyte involvement in rheumatoid arthritis. Studies during thoracic duct drainage. Arthritis Rheum., Vol. 20, No.6, July - Aug. 1977
- 099) Pearson, C.M.: Development of arthritis and periostitis in rats given adjuvants. Proc. R. Soc. Biol. Med. 91 : 95, 1956
- 100) Pharmacia Fine Chemicals AB: Ficoll-Paque. For in-vitro isolation of lymphocytes.
- 101) Raeman, F., De Cock, W., Verhaegen, H.: Enumeration of T-lymphocytes and T-lymphocytes subsets in rheumatoid arthritis using monoclonal antibodies. Clin. Rheumat., 1982, 1, No.3, 194 - 198
- 102) Ragan, C., Farrington, E.: The clinical features of rheumatoid arthritis. JAMA 181 : 663, 1962

- 103) Rainer, F.: Chronische Polyarthritits - Nomenklatur und Definition in Handbuch der Inneren Medizin Rheumatologie B, Mathies H., 1984 (S.4)

- 104) Rawson, A.J., Hollander, J.L., Quisenario, F.P.: Experimental arthritis in man and rabbit dependent upon serum antiimmunglobulin factors. Ann. N.Y. Acad. Sci. 168 : 188, 1969

- 105) Report from NCHCT: Evalution of therapeutic apheresis for rheumatoid arthritis. JAMA Sep.4, 1981, Vol. 246, No. 10

- 106) Resch, K.: Zelluläre Immunreaktion in Praxis der Immunologie. K.-O. Vorlaender 1976

- 107) Ritchie, D.M., Boyle, J.A., Mc Junes, J.: Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. Quarterly Journal of Medicine, No.147, July 1968

- 108) Roitt, J.M., Corbett, M., Festenstein, H.: HLA-DRW 4 and prognosis in rheumatoid arthritis, Lancet, I : 990, 1978

- 109) Rollins, J.: Plasmapheresis: population, parameters, standards. Therapeutic apheresis and plasma perfusion. p. 397 - 402, 1982 A.R.Liss NY

- 110) Ropes, M.W., Bennett, E.A., Cobb, S.: Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Bull. Rheum. Dis. 9: 175, 1958

- 111) Rose, M.: Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 68 : 1, 1984
- 112) Ross, R.F.: Pathogenicity of swine mycoplasmas. Ann. N.Y. Acad. Sci. 225 : 347, 1973
- 113) Rother, K., Thies, K.: Plasmapherese-Therapie, Immunpathologische Konzeptionen. Internist (1983) 24 : 1 - 13
- 114) Rothwell, R.S., Davis, P., Gordon, P.A.: A controlled study of plasma exchange in the treatment of severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., Vol. 23, No.7, July 1980
- 115) Ruckes, J. (Düren): Gelenke, Bursen, Sehnenscheiden und Menisci in Lehrbuch der allg. Pathologie und der pathologischen Anatomie. 31.Auflage
- 116) Ruddy, S., Austen, K.F.: The complement system in rheumatoid synovitis I. An analysis of complement activities in rheumatoid synovial fluids. Arthritis Rheum. 13, 713, 1970
- 117) Russell, A.S., Davis, P.A., Gordon, P.A., Rothwell, R.S.: Plasmapheresis and reticuloendothelial function in rheumatoid arthritis in Advances in inflammation research, Vol. 3, Rheumatoid Arthritis edited by S. Giorini et. al., Raven Press, New York 1982

- 118) Ryan, P.F.J., Hughes, G.R.V.: Plasmapheresis and lymphopheresis in Advances in inflammation research, Vol. 3, Rheumatoid arthritis edited by Giorini et. al., Raven Press, New York 1982

- 119) Samtleben, W., Blumenstein, M., Habersetzer R, Gurland, H.J.: Indikation zum Einsatz der Plasmapherese. Münch. med. Wschr. 124 (1982) Nr.27

- 120) Samtleben, W., Lysaght, M.J., Gurland, H.J.: Therapeutic plasma exchange: achievement versus expectations. Contr. Nephrology, Vol.44, pp. 223 - 235, Karger, Basel 1985

- 121) Sandritter, W., Thomas, C.: Histopathologie S.218 Lehrbuch und Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen Pathologie 1981

- 122) Scheinberg, M.A.: The pathogenesis of rheumatoid arthritis and the immune response. Sem. Arth. and Rheum. Vol. 13, No.1, Suppl.1, August 1983

- 123) Schilling, F.: Die symptomatischen Arthritiden. Die Heilkunst 83 / 8 : 1 - 6, 1970

- 124) Schmolke, T., Vorlaender, K.-O.: Standardtechniken zur Bestimmung zellulärer Immunreaktionen in Immunologie, Grundlagen-Klinik-Praxis, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Thieme 1983

- 125) Sentinella, K.: Lymphoplasmapheresis. Therapeutic apheresis and plasma perfusion. p. 437 - 40, 1982 A.R.Liss NY

- 126) Sharon, N., Lis, H., Lectins, C.: Cell agglutination sugarspecific proteins. Science 177, 949, 1972
- 127) Sieberth, H.G.: Plasmaaustauschbehandlung (Plasma-pherese) bei immunologischen Erkrankungen. Med. Klin.77 (1982), 14/15
- 128) Sharp, J.T., Lidsky, M.D.,Duffy, J.: Clinical responses during gold therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 25 : 540, 1982
- 129) Short, C.L.: Rheumatoid arthritis - Types of course and prognosis. Med. Clin. North Ann., 52, 549, 1968
- 130) Solkoloff, L.: The pathology of rheumatoid arthritis and allied disorders in Arthritis and allied conditions. Lea und Febiger, Philadelphia p. 390, 1972
- 131) Solomon, A., Fahey J.L.: Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. Ann. Intern. Med. 58 : 789, 1963
- 132) Stastny, P.: Association of the B-cell alloantigen DRW 4 with rheumatoid arthritis. New Engl. J. Med. 298 : 869 - 871, 1978
- 133) Stastny, P.: The HLA - D region and the genetics of RA in Advances in inflammation research. Vol. 3, edited by S.Giorini et. al., Raven Press NY 1982 (S.41 f)
- 134) Steinbrocker, O., Traeger, C.H., Batterman, R. C.: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis JAMA 140 : 659 - 662, 1949

- 135) Stewart, S.M., Alexander, W.R.M., Duthie, J.J.R.:
Isolation of diphteroid bacilli from synovial
membrane and fluid in RA. Ann. Rheum. Dis. 28 : 477,
1969

- 136) Strober, S., Kotzin, B.L., Hoppe, S.: The treatment
of intractable rheumatoid arthritis with lymphoid
irritation. Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7,
1981, 1 - 7

- 137) Sullivans'O, J.B., Cathcart, E.S.: The Prevalence of
rheumatoid arthritis. Follow-up evaluation of the
effect of criteria on rates in Sudbury, Massachusetts,
Ann.Intern. Med. 76 : 573, 1972

- 138) Tayler-Robinson, D., Taylor, G.: Do mycoplasmas cause
rheumatic disease? In Dumonde, D.C. (ed.): Infection
and immunology in the rheumatic diseases, Oxford,
Blackwell Scientific Publications, 1976

- 139) Tenenbaum, J., Urowitz, B.M., Keystone, E.C.:
Leucapheresis in severe rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis., 1979, 38, 40 - 44

- 140) Tomar, R.H., Taylor, F.B., Green, G.R.: Delayed
hypersensitivity of SKSD: in vitro lymphocyte study
with active component. J. Immun., 108, 231, 1972

- 141) Trentham, D.E., Belli, J.A., Anderson, R.J.:
Clinical and immunologic effects of fractionated
total lymphoid irradiation in refractory rheumatoid
arthritis. New Engl. J. Med. Vol. 305, No.17,
Oct.22, 1981

- 142) Trentham, D.E., Dynesius, R.A., David, J.R.: Passive transfer by cell type III collagen-induced arthritis in rats. J.Clin. Invest. 62 : 359 - 362, 1978
- 143) Truavsky, K., Schultz, S.: Die Behandlung der rheumatischen Arthritis mit Gold. Z.Rheumatol. 33, 1974, 138 - 148
- 144) Tsang, J.K., Patterson, C.A., Stein, H.B.: D-Penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 20 : 66, 1977
- 145) Ueo, T.; Tanaka, S., Tominaga, Y.: The effect of thoracic duct drainage on lymphocyte dynamics and clinical symptoms in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 22, 1979, 1405 - 1412
- 146) Vanghan, J.H., Curd, J.G.: Activation of C₄ in rheumatoid arthritis: studies during apheresis (abstract). Arthritis Rheum. (Suppl.) 25 : S 123, 1982
- 147) Verdickt, W., Dequecker, J. Ceuppens, J.L.: Effect of lymphoplasmapheresis on clinical indices on T-cell subsets in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., Vol. 26, No.12, Dec.1983
- 148) Verrier, J., McLeod, B.: Centrifugal separation of plasma: techniques and applications. Trans. Ann. Soc. Intern. Organs 27, 1981, 351 - 55
- 149) Verrier, J.J., Clough, J.D., Klinenberg, J.R., Davis, P.: The role of therapeutic plasmapheresis in rheumatic diseases. J.Lab. Clin. Med., May, 1981, No.5, Vol. 97

- 150) Veys, E.M., Gabriel, P.A., Goegne, E.: Rheumatoid factor and serum IgG, IgM and IgA levels in rheumatoid arthritis with vasculitis. Scand. J. Rheumatol., 5 : 1, 1976
- 151) Veys, E.M.: Evaluation of T-cell subsets with monoclonal antibodies in patients with rheumatoid arthritis. J.Rheumatol. 9 : 1, 1982
- 152) Vogler, W.R.: Therapeutic apheresis: Where we've been and where we are going. Therapeutic apheresis and plasma perfusion. p. 1 - 13, 1982, A.R.Liss, NY
- 153) Vorlaender, K-O.: Theorien zur Immunpathogenese bei cP in Praxis der Immunologie 1976 (S.320 ff)
- 154) Wahl, S.M., Wilder, R.L., Katona, M.J., Decker, J.L.: Leucapheresis in rheumatoid arthritis. Association of clinical improvement with reversal of anergy. Arthritis Rheum., Vol. 26, No.9, Sep. 1983
- 155) Waksman, B.H., Namba, Y.: On soluble mediators of immunologic regulation. Cell Immunol. 21 : 161, 1970
- 156) Wallace, D.J., Goldfinger, D., Klinenberg J.R.: Advances in the use of therapeutic pheresis for the management of rheumatic diseases. Sem. Arth.Rheum., Vol. 10, No.2 (November) 1980
- 157) Wallace, D.J., Goldfinger, D., Klinenberg, J.R.: The current status of therapeutic apheresis in the management of rheumatoid arthritis. Therapeutic apheresis and plasma perfusion. p. 27 - 32, 1982, A.R.Liss NY

- 158) Wallace, D.J., Goldfinger, D., Gatti, R.:
Plasmapheresis and lymphoplasmapheresis in the
management of rheumatoid arthritis. *Arthritis
Rheum.*, Vol. 22, No.7, July 1979
- 159) Wallace, D.J., Goldfinger, D., Klinenberg, J.R.:
Current status of therapeutic apheresis in rheumatoid
arthritis. *Artif. Org.* Vol. 5, No.3, Aug.1981
- 160) Wallace, D., Goldfinger, D., Lowe, C.: A double-blind,
controlled study of lymphoplasmapheresis versus sham
apheresis in rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.*,
Vol. 306, No.23, June 10, 1982
- 161) Wallace, D.J., Klinenberg, J.R.: Apheresis.
DM 30/9, 1984, June, 1 - 45
- 162) Wilder, R.L., Cheryl, H.Y., Decker, J.L.: The effects
of repeated leucapheresis in patients with severe
refractory rheumatoid arthritis. *Therapeutic apheresis
and plasma perfusion.* p. 49 - 59, 1982
- 163) Wilder, R.L., Malone, D.G., Cheryl, H.Y.: Leucapheresis
and pathogenetic mechanisms in rheumatoid arthritis.
J. Apheresis 2 : 112 - 118, 1984
- 164) Wright, D.G., Karsh, J., Fanci, S., Decker, J.L.:
Lymphocytapheresis. *The Lymphocyte.* p. 217 - 224,
1981 Alan R.Liss, Inc., 150 Fifth
- 165) Wright, D.G.; Karsh, J., Fanci, S., Deisseroth, A.B.:
Lymphocyte depletion and immunosuppression with repeated
leucapheresis by continuous flow centrifugation.
Blood Vol. 58, No.3, Sep., 1981

- 166) Young, C.L., Adamson, T.C., Vaughan, J.H.:
Immunhistologic characterization of synovial
membrane lymphocytes in rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum., Vol. 27, No.1, Jan. 1984
- 167) Yunis, E.: The cellular and humoral basis of immune
response. Sem.Arth.Rheum. Vol. 13, No 1, Suppl.1,
Aug. 1983
- 168) Zeidler, H.: Aktueller Stand und Wertung der Behandlung
mit Auranofin, parenteralem Gold und D-Penicillamin.
Vortrag

Danksagung

Für die Überlassung dieser Arbeit und die in jeder Art und Weise gewährte Unterstützung möchte ich Herrn Prof. Dr. SCHATTENKIRCHNER von der Medizinischen Poliklinik, München meinen besonderen Dank aussprechen.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. KRÜGER von der Medizinischen Poliklinik, der maßgeblich am Zustandekommen der Arbeit beteiligt war. Herrn Dr. DEMANT danke ich für die Hilfe beim Aufbau der vorliegenden Studie.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau AUTSCH und Frau KLIMKE, die bei labortechnischen Fragen stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Für die Erstellung des Manuskripts danke ich insbesondere Fräulein WINKLER.

LEBENS LAUF

Name	Herbert Kellner
Geburtstag	29. April 1960
Geburtsort	München
Familienstand	ledig
Konfession	röm.-kath.
Eltern	Walter Kellner, Kaufm. Angestellter Elisabeth Kellner, geb. Furtmayr Hausfrau
1966 - 1970	Volksschule München
1970 - 1979	Gisela-Gymnasium München (mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig)
1979	Abitur
1979 - 1980	Bundeswehr
1980 - 1986	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians Universität München
1982	Physikum
1983	I. Staatsexamen
1985	II. Staatsexamen
1986	III. Staatsexamen
Mai 1983-Februar 1986	Dissertation

